

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE
REMODELADO ÓSEO COMO PREDICTORES DE
SUPERVIVENCIA, PROGRESIÓN DE LA
ENFERMEDAD Y EVENTOS RELACIONADOS CON
EL ESQUELETO EN PACIENTES CON CÁNCER DE
VEJIGA Y RIÑÓN CON METÁSTASIS ÓSEAS EN
TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Raquel González López

Madrid, 2017



Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE
REMODELADO ÓSEO COMO PREDICTORES DE
SUPERVIVENCIA, PROGRESIÓN DE LA
ENFERMEDAD Y EVENTOS RELACIONADOS CON
EL ESQUELETO EN PACIENTES CON CÁNCER DE
VEJIGA Y RIÑÓN CON METÁSTASIS ÓSEAS EN
TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Memoria que presenta D^a. Raquel González López, licenciada en Medicina y Cirugía
por la Universidad de Alcalá de Henares, para optar al grado de Doctor en Medicina

Dra. Concepción de la Piedra Gordo

Dra. Carmen González Enguita

Directoras de la presente memoria

Madrid, 2017

A Nacho

AGRADECIMIENTOS

Y, por fin, aquí está. Tras varios años en los que el exceso de la carga asistencial ha imposibilitado la culminación de esta tesis, por fin puedo finalizar esta etapa con la satisfacción del trabajo realizado.

Este trabajo no habría sido posible sin la extraordinaria paciencia, ayuda y colaboración de la Dra. Concepción de la Piedra, sin cuya inamovible constancia hubiese sido imposible finalizar esta tesis. Su fe y confianza en mí han hecho que consiguiera no desistir, ni en los momentos en los que el tiempo y las circunstancias corrían en mi contra. Aquella comida y aquella propuesta hace tantos años, por fin han dado sus frutos. Gracias, Concha; este trabajo, en realidad, es tuyo.

Gracias, sin lugar a dudas, a la Dra. Carmen González Enguita. Por muchas cosas: la oportunidad y el tiempo que me has dado, tu confianza inquebrantable y tu paciencia infinita. Soy consciente de que no es fácil trabajar conmigo, pero has conseguido que estos ocho años hayan pasado en un suspiro. Simplemente, gracias.

Gracias a Marta Martín Fernández, investigadora del Laboratorio de Patología Ósea de la IIS-Fundación Jiménez Díaz. Por enseñarme, con extraordinaria paciencia, cómo se pipetea en un pocillo. Gracias por dejarme echar un vistazo en tu pequeño universo y hacerme un huequito en tu mesa.

Gracias al Dr. Ignacio Fernández Mahillo, Epidemiólogo y Bioestadístico del H. U. Fundación Jiménez Díaz. Por ser mi particular “piedra Rosetta” y hacer que los números me hablasen de una forma comprensible.

Gracias al Dr. Joaquín Bellmunt, por la colaboración en la elaboración de las distintas comunicaciones científicas derivadas de este proyecto y ser un experto cercano, aun en la distancia.

Gracias a todos los investigadores del grupo TUGAMO y a Cristina Meseguer de Novartis España, por facilitarme el acceso a los datos de la investigación para la elaboración de los diferentes artículos y comunicaciones científicas, así como la redacción de esta tesis doctoral.

Gracias al Dr. Francisco Lovaco, excelente urólogo. Gracias por preguntar cuántos acabaríamos haciendo Urología. No llegaste a saberlo, pero somos más de los que imaginaste. Gracias por enseñarme a sentir el amor y la pasión por mi profesión cada día. DEP

Gracias a mi familia, a todos y cada uno de ellos, con sus distintas y numerosas idiosincrasias. Al final y al cabo, vosotros me habéis hecho así.

Gracias a mis hijos, Alberto, Cristina y Patricia. Por las horas robadas.

Y gracias a Nacho. Solo gracias. Algunas cosas no se pueden describir con palabras.

ABREVIATURAS

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

AZ: ácido zoledrónico

BF: bifosfonato

BPM: proteínas morfogenéticas del hueso

CCR: carcinoma de células renales

Cols: colaboradores

CP: cáncer de próstata

β -CTX: isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I

CV: cáncer de vejiga

CVMI: carcinoma de vejiga músculo-infiltrante

CVNMI: carcinoma de vejiga no músculo-infiltrante

ECOG: Grupo oncológico cooperativo de la zona este (Eastern Cooperative Oncology Group)

EGF: factor de crecimiento epidermoide

ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

ERE(s): evento(s) relacionado(s) con el esqueleto

ET-1: endotelina-1

FAO: fosfatasa alcalina ósea

FAT: fosfatasa alcalina total

FGF: factor de crecimiento fibroblástico

IC95%: intervalo de confianza del 95%

ICTP: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I

IGF: factor de crecimiento similar a la insulina

MRO: marcadores de remodelado óseo

mTOR: inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero

NTX: telopéptido aminoterminal del colágeno I

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PICP: propéptido carboxiterminal de procolágeno I

PINP: propéptido aminoterminal de procolágeno I

PTHrP: proteína relacionada con la hormona paratiroidea

RANK: receptor activador para el factor nuclear κ B

RANKL: ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B

RMN: resonancia magnética nuclear

ROC: curvas de características operativas para el receptor

RTU-v: Resección TransUretral de Vejiga

SSIGN: sistema de estadiaje del carcinoma de células renales (estadio, tamaño, grado y necrosis)

TC: tomografía computerizada

TUGAMO: Tumores UroGenitales Asociados a Metástasis Óseas

TGF-beta: factor de crecimiento transformante-beta

TNM: Tumor, Nódulos linfáticos, Metástasis

UISS: sistema integrado de estadiaje de la UCLA (University of California, Los Ángeles)

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

RESUMEN

Introducción: Los niveles de los marcadores de remodelado óseo pueden estar relacionados con la evolución clínica de los pacientes con carcinoma de células renales (CCR) y cáncer de vejiga (CV) con metástasis óseas, en términos de mortalidad, progresión de la enfermedad y eventos relacionados con el esqueleto.

Objetivos: Nuestro objetivo es evaluar los niveles basales de estos marcadores, su variación tras el tratamiento y la relación entre los marcadores y la evolución clínica en los pacientes con CCR o CV y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

Métodos: Estudio multicéntrico, observacional y prospectivo, analizando la evolución clínica en los pacientes con CCR o CV con metástasis óseas tratados con 4mg de ácido zoledrónico mensual y determinando sus niveles de marcadores de remodelado óseo cada 3 meses. Se determinaron los niveles séricos de fosfatasa alcalina ósea (FAO), propéptido aminoterminal del procógeno tipo I (PINP) y el isómero β del telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo I (β -CTX).

Resultados: Los pacientes con CCR que fallecieron o progresaron tenían niveles basales más elevados de β -CTX y aquellos que presentaron eventos relacionados con el esqueleto durante el seguimiento, habían tenido niveles basales de FAO más altos. En el CV, los pacientes con niveles basales elevados de β -CTX y FAO tuvieron una menor supervivencia y los niveles basales elevados de PINP se asociaron con la aparición de eventos relacionados con el esqueleto. El análisis univariante demostró que los niveles basales elevados de β -CTX se asociaban con un mayor riesgo de muerte y progresión en el CCR y con un aumento de la mortalidad en el CV. FAO también se asoció con una peor supervivencia en CV y la aparición de eventos relacionados con el esqueleto en el CCR.

Conclusiones: β -CTX y FAO pueden ser consideradas herramientas complementarias en la valoración del pronóstico de los pacientes con CCR o CV con metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

ABSTRACT:

Background: Levels of bone turnover markers might be correlated with outcome in terms of skeletal related events, disease progression, and death in patients with bladder cancer (BC) and renal cell carcinoma (RCC) with bone metastases.

Objetives: We try to evaluate baseline bone turnover markers, their variation after treatment and their correlation between bone turnover markers and clinical outcomes in patients with RCC or BC with bone metastases who receive treatment with zoledronic acid.

Methods: This observational, prospective, and multicenter study analyzed bone turnover markers and clinical outcome in patients with RCC or BC with bone metastases after treatment with zoledronic acid, each 3 months. Serum levels of bone alkaline phosphatase (BALP), procollagen type I amino-terminal propeptide (PINP), and carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX) were analyzed.

Results: Patients with RCC who died or progressed had higher baseline β -CTX levels and those who experienced skeletal-related events during follow-up showed high baseline BALP levels. In BC, a poor rate of survival was related with high baseline β -CTX and BALP levels, and new skeletal related events with increased PINP levels. Cox univariate analysis showed that β -CTX levels were associated with higher mortality and disease progression in RCC and higher mortality in BC. BALP was associated with increased risk of premature skeletal-related events appearance in RCC and death in BC.

Conclusions: β -CTX and BALP can be considered a complementary tool for prediction of clinical outcomes in patients with bladder cancer and renal cell carcinoma with bone metastases treated with zoledronic acid.

ÍNDICE:

Abreviaturas	5
Resumen/Abstract	7
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. Historia natural del carcinoma de células renales	13
1.1.1. Epidemiología, etiología e histología del carcinoma de células renales	13
1.1.2. Clínica del carcinoma de células renales	15
1.1.3. Diagnóstico del carcinoma de células renales	15
1.1.4. Clasificación y pronóstico del carcinoma de células renales	18
1.1.5. Tratamiento del carcinoma de células renales	20
1.2. Historia natural del cáncer de vejiga	23
1.2.1. Epidemiología, etiología e histología del cáncer de vejiga	23
1.2.2. Clínica del cáncer de vejiga	25
1.2.3. Diagnóstico del cáncer de vejiga	25
1.2.4. Clasificación y pronóstico del cáncer vesical	27
1.2.5. Tratamiento del cáncer de vejiga infiltrante	30
1.3. Metástasis óseas	34
1.3.1. Epidemiología de las metástasis óseas	34
1.3.2. Fisiopatología de las metástasis óseas	36
1.3.3. Eventos relacionados con el esqueleto	40
1.3.4. Diagnóstico de las metástasis óseas	42
1.3.5. Tratamiento de las metástasis óseas	43
1.3.5.1. <i>Bifosfonatos</i>	43
1.3.5.2. <i>Denosumab</i>	46
1.4. Metabolismo óseo	49
1.4.1. Remodelado óseo	49
1.4.2. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo	51
1.4.2.1. <i>Marcadores de formación ósea</i>	51
1.4.2.2. <i>Marcadores bioquímicos de resorción ósea</i>	56
1.4.3. Utilidad de los marcadores de remodelado óseo	59
1.5. Consideraciones finales a la Introducción	62
2. OBJETIVOS	64
3. MATERIALES Y MÉTODOS	66
3.1. Características del estudio	67
3.1.1. Pacientes	67
3.2. Tratamiento y seguimiento de los pacientes	71
3.3. Marcadores de remodelado óseo analizados	73

3.3.1. Marcadores bioquímicos de formación ósea	73
3.3.1.1. <i>Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO)</i>	73
3.3.1.2. <i>Propéptido aminoterminal del procolágeno I (PINP)</i>	74
3.3.2. Marcadores bioquímicos de resorción ósea	75
3.3.2.1. <i>Isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (β-CTX)</i>	75
3.4. Análisis estadístico	77
4. RESULTADOS	79
4.1. Resultados en pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico	80
4.1.1. Evolución de los marcadores de recambio óseo en los pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico	80
4.1.1.1. <i>Evolución de los marcadores de remodelado óseo durante el estudio</i>	80
4.1.1.2. <i>Normalización de los marcadores de remodelado óseo durante el estudio</i>	82
4.1.2. Evolución de los pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico	85
4.1.2.1. <i>Supervivencia de los pacientes con carcinoma de células renales</i>	85
4.1.2.2. <i>Estado funcional ECOG de los pacientes con carcinoma de células renales</i>	86
4.1.2.3. <i>Aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con carcinoma de células renales</i>	87
4.1.2.4. <i>Evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes con carcinoma de células renales</i>	89
4.1.3. Capacidad de los marcadores de remodelado óseo para predecir la evolución clínica de los pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico	90
4.1.3.1. <i>Curvas ROC para el análisis de la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales</i>	91
4.1.3.2. <i>Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de la mortalidad de los pacientes con carcinoma de células renales</i>	94
4.1.3.3. <i>Modelos de regresión de cox univariantes para el análisis de la mortalidad de los pacientes con carcinoma de células renales</i>	101
4.1.3.4. <i>Curvas ROC para el análisis de la progresión en pacientes con carcinoma de células renales</i>	103
4.1.3.5. <i>Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales</i>	107
4.1.3.6. <i>Modelos de regresión de Cox univariantes para el análisis de la progresión de la enfermedad en pacientes con carcinoma de células renales</i>	114
4.1.3.7. <i>Curvas ROC de análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con carcinoma de células renales</i>	116
4.1.3.8. <i>Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con carcinoma de células renales</i>	120

4.1.3.9. <i>Modelos de regresión de Cox univariantes para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con carcinoma de células renales</i>	128
4.1.4. Resumen de resultados en pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tras tratamiento con ácido zoledrónico	131
4.2. Resultados en pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico	133
4.2.1. Evolución de los marcadores de recambio óseo en los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico	133
4.2.1.1. <i>Evolución de los marcadores de remodelado óseo durante el estudio</i>	133
4.2.1.2. <i>Normalización de los marcadores de remodelado óseo durante el estudio</i>	135
4.2.2. Evolución de los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico	138
4.2.2.1. <i>Supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga</i>	138
4.2.2.2. <i>Estado funcional ECOG de los pacientes con cáncer de vejiga</i>	139
4.2.2.3. <i>Aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con cáncer de vejiga</i>	140
4.2.2.4. <i>Evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes con cáncer de vejiga</i>	142
4.2.3. Capacidad de los marcadores de remodelado óseo para predecir la evolución clínica de los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico	143
4.2.3.1. <i>Curvas ROC para el análisis de la mortalidad en pacientes con cáncer de vejiga</i>	144
4.2.3.2. <i>Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de la mortalidad de los pacientes con cáncer de vejiga</i>	148
4.2.3.3. <i>Modelos de regresión de Cox univariantes para el análisis de la mortalidad de los pacientes con cáncer de vejiga</i>	155
4.2.3.4. <i>Curvas ROC para el análisis de la progresión en pacientes con cáncer de vejiga</i>	157
4.2.3.5. <i>Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga</i>	161
4.2.3.6. <i>Modelos de regresión de Cox univariantes para el análisis de la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de vejiga</i>	166
4.2.3.7. <i>Curvas ROC de análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer de vejiga</i>	166
4.2.3.8. <i>Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con cáncer de vejiga</i>	171
4.2.3.9. <i>Modelos de regresión de Cox univariantes para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer de vejiga</i>	178
4.2.4. Resumen de resultados en pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tras tratamiento con ácido zoledrónico	181

5. DISCUSIÓN	183
6. CONCLUSIONES	199
7. BIBLIOGRAFÍA	204
8. COMUNICACIONES CIENTÍFICAS	218

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HISTORIA NATURAL DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA E HISTOLOGÍA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

El carcinoma de células renales (CCR) es el tumor renal maligno más frecuente dentro del grupo de los tumores renales, suponiendo el 90% de estas neoplasias, y el tercer tumor urológico más frecuente, por detrás del cáncer de próstata y del tumor urotelial, siendo el responsable del 3% de todos los tumores malignos en adultos. Su incidencia es mayor en varones, con una proporción 2:1. Se estima que en Estados Unidos se producirán 64.000 nuevos casos de CCR en 2017 (40.500 hombres y 23.500 mujeres), de los cuales, aproximadamente 14.400 fallecerán (9.500 hombres y 5.000 mujeres) [1]. La edad media al diagnóstico se sitúa en los 64 años, siendo su incidencia máxima entre los 50 y 70 años de edad. Los factores de riesgo asociados al desarrollo del CCR son la exposición al tabaco, la edad, la obesidad, la enfermedad renal terminal y la poliquistosis renal. También se han descrito casos familiares, como en la Enfermedad de Von Hippel-Lindau, de transmisión autosómica dominante asociada al cromosoma 3, la Esclerosis Tuberosa y el carcinoma renal papilar familiar. Dentro de los distintos tipos histológicos, el más frecuente es el carcinoma de células claras, que supone un 60-80% de los casos, seguido por el tumor papilar, con el 10-15% y el cromóforo en tercer lugar.

A partir de la década de 1970, la incidencia de CCR ha aumentado a nivel mundial un 3-4%, sobre todo debido al diagnóstico incidental. La realización de pruebas diagnósticas de imagen en pacientes por motivos abdominales no urológicos y la

detección de CCR de forma incidental supone en la actualidad el 40-60% de los tumores diagnosticados, lo que ha aumentado el diagnóstico en estadios más iniciales de la enfermedad [2]. Su incidencia en Europa en los últimos años ha sido cambiante, presentando un aumento en los países de Europa Central, fundamentalmente en República Checa, y disminuyendo en los países escandinavos.

En España hay un leve aumento de la incidencia de CCR en los últimos años. En un estudio realizado en el año 2011, la incidencia de CCR fue de 10,02 tumores por cada 10.000 habitantes [3], lo que supone 4700 casos nuevos al año y le sitúa en la séptima posición (figura 1).

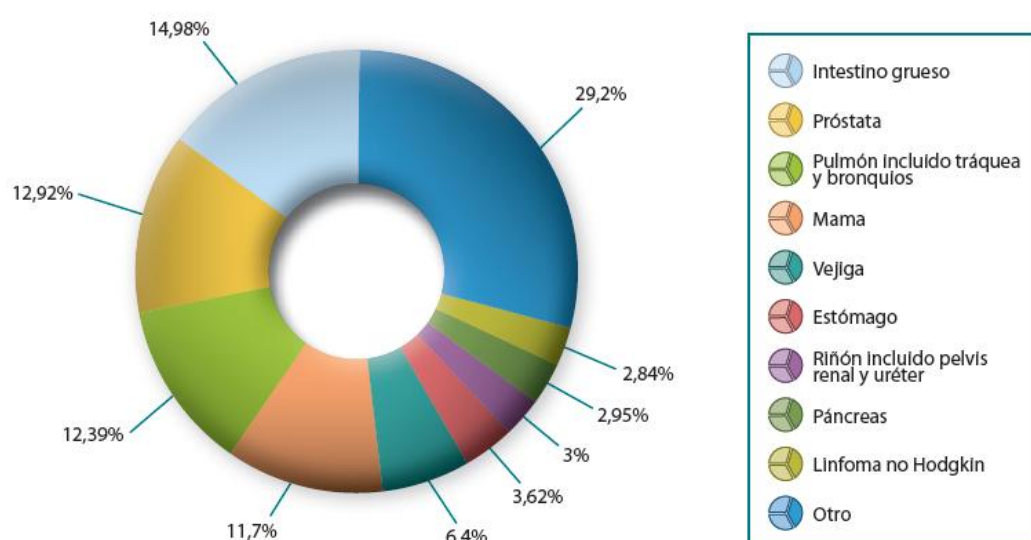


Figura 1.- Incidencia de tumores en España en el año 2012 (fuente: GLOBOCAN 2002 [4]).

1.1.2. CLÍNICA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

El CCR se presenta habitualmente como una masa sólida renal en un paciente asintomático. La tríada clásica de hematuria, dolor, lumbar y masa en flanco (tríada de Guyon) aparece en menos de un 10% de los pacientes, siendo de estos tres síntomas el más frecuente la hematuria (40-60%), seguido por el dolor lumbar (40-50%) o la masa palpable (25-40%). El varicocele agudo aparece en menos del 1%. En ocasiones, hasta un 12% de los casos, puede debutar con dolor brusco e intenso, masa lumbar y shock hipovolémico por sangrado espontáneo con formación de un hematoma renal o retroperitoneal (Síndrome de Wunderlich).

Los síndromes paraneoplásicos, por secreción hormonal o no, son habituales síntomas de presentación en este tumor, como el síndrome constitucional (35%), fiebre de origen desconocido (20%), hipertensión arterial (15%), anemia, policitemia, hipercalcemia, síndrome de Cushing y otros [2]. El síndrome de Stauffer, o disfunción hepática de origen no metastásico, es el más frecuente.

A pesar del aumento del diagnóstico incidental, el 20-30% de los pacientes presentarán enfermedad metastásica al diagnóstico, y hasta el 20% de los pacientes tratados con nefrectomía con intención curativa desarrollarán un CCR metastásico durante el seguimiento [5]. En la mayoría de los casos, la recurrencia tendrá lugar durante los primeros 5 años del seguimiento tras la cirugía primaria.

1.1.3. DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

En el diagnóstico del CCR, la ecografía urológica juega un papel fundamental, siendo el primer estudio de diagnóstico complementario a realizar.

La masa renal detectada con mayor frecuencia mediante ecografía es el quiste simple de características benignas, con pared lisa, contornos regulares, contenido líquido en su interior y con refuerzo posterior. Su comportamiento es benigno. En contraposición, el CCR presenta características ecográficas de masa sólida, heterogénea, de contornos no definidos, con ecos en su interior y ausencia de refuerzo posterior. En ocasiones, puede presentar calcificaciones en su interior. Es indispensable un examen minucioso del riñón afecto así como del riñón contralateral para descartar la presencia de un CCR multifocal o bilateral.

Analíticamente, la normalidad es el hallazgo más frecuente. Sin embargo, puede existir desde anemia hasta policitemia, hipoproteinemia, alteraciones en la función hepática (síndrome de Stauffer o derivadas de metástasis hepáticas), hipercalcemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, etc.

En la radiografía simple de abdomen se puede encontrar borramiento de las líneas reno-psoas o calcificaciones renales intratumorales, e incluso imagen de masa sobre la silueta renal, aunque estos hallazgos son muy infrecuentes. La urografía intravenosa en ocasiones puede aportar más datos, como la aparición de deformidades en el contorno renal, desplazamientos del sistema calicial en conjunto o de una parte de él, amputaciones caliciales (lo más frecuente) e incluso anulación funcional de una unidad renal (10-25%). Ha sido desplazada como técnica diagnóstica por otras pruebas de imagen, manteniendo su vigencia en casos de hematuria que planteen dudas diagnósticas con tumor de urotelio.

El procedimiento diagnóstico esencial para la identificación del tumor y su estadificación es la Tomografía Computerizada (TC), siendo característica la captación de contraste por la masa. Un aumento de al menos 20 unidades Hounsfield se considera

un realce de contraste significativo y es el criterio más importante desde el punto de vista radiológico para el diagnóstico de masas sospechosas. El TC valora el tamaño y la localización del tumor, la invasión de órganos vecinos, la presencia de adenopatías locorregionales, la afectación vascular (trombo en vena renal o vena cava) y la presencia de metástasis a distancia. El angioTC con reconstrucción vascular y urográfica está indicado cuando se desea conocer la vascularización del CCR (aumentada hasta en un 80% de los casos), cuando se pretende realizar cirugía conservadora, en tumores de localización ectópica o para la detección de neovascularización no dependiente de la arteria renal [2,6].

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) está indicada en casos de insuficiencia renal o alergia a contrastes yodados, y en tumores con compromiso venoso demostrado mediante TC. Es la técnica de elección en la evaluación y estadificación de trombos tumorales en el sistema venoso. Se aconseja la realización de ecografía transesofágica en casos de trombo tumoral en la vena cava inferior supradiafragmática con posibilidad de extensión intracardíaca, aportando datos sobre la movilidad y extensión del trombo.

Ante la presencia de dolor óseo o elevación de fosfatasa alcalina, está indicada la realización de una gammagrafía ósea para descartar la presencia de metástasis.

La punción de la masa está indicada en casos seleccionados. Cuando se vaya a realizar vigilancia activa al tratarse de masas pequeñas, para obtener el diagnóstico histológico antes de tratamientos ablativos percutáneos o laparoscópicos (crioterapia, radiofrecuencia...) y en aquellos pacientes con enfermedad metastásica en los que se vaya a plantear tratamiento farmacológico sistémico [6].

1.1.4. CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

La clasificación TNM (Tumor, Nódulos linfáticos, Metástasis) estadifica la lesión en función del tamaño tumoral, la afectación venosa, la invasión de la cápsula renal y la glándula suprarrenal, la presencia de adenopatías locorregionales y la presencia de metástasis a distancia (Tabla 1).

T: Tumor primario:

- Tx: no se puede confirmar la existencia de tumor (Tm)
- T0: no existe evidencia de Tm
- T1: Tm confinado al riñón, ≤ 7 cm
 - T1a: $Tm \leq 4$ cm
 - T1b: $Tm > 4$ cm y ≤ 7 cm
- T2: Tm confinado al riñón, > 7 cm
 - T2a: $Tm > 7$ cm y ≤ 10 cm
 - T2b: $Tm > 10$ cm
- T3: Tm que se extiende a venas principales o grasa perinéfrica sin sobrepasar la fascia de Gerota
 - T3a: Tm que invade vena renal o grasa perinéfrica
 - T3b: Tm que invade vena cava infradiafragmática
 - T3c: Tm que invade vena cava supradiafragmática o infiltra la pared de la vena cava
- T4: Tm que se extiende más allá de la fascia de Gerota o invade glándula suprarrenal ipsilateral

N: Ganglios linfáticos regionales:

- Nx: no se puede confirmar la existencia de ganglios linfáticos afectados
- N0: no hay afectación linfática regional
- N1: hay diseminación linfática regional

M: Metástasis a distancia:

- M0: no existen metástasis a distancia
- M1: existen metástasis a distancia

Tabla 1.- Clasificación TNM 2016 del carcinoma de células renales.

Además de la clasificación TNM, el CCR también se estadifica según la diferenciación celular tumoral empleando el sistema de gradación de Furhman. Este varía desde el grado I (bien diferenciado) al IV (indiferenciado). El papel pronóstico del grado nuclear de Fuhrman está claramente establecido en el CCR de células claras, siendo cuestionado en otros subtipos histológicos. Recientemente, se están planteando gradaciones más sencillas, basadas en el análisis exclusivo del tamaño y la forma del nucléolo. Aunque está pendiente de ser validada, se recomienda realizar el estudio del nucléolo de forma rutinaria [7].

Los factores pronósticos más importantes en el CCR son el estadio tumoral según la clasificación TNM, el subtipo histológico y el grado de Fuhrman. Existen diversos nomogramas que predicen la evolución de la enfermedad, en los que también se tienen en cuenta factores clínicos, como el estado funcional y los síntomas al diagnóstico, factores analíticos, etc.

En los pacientes con enfermedad localizada, los más utilizados son el nomograma de Kattan [8], el UISS (UCLA (University of California, Los Ángeles) Integrated Staging System) [9] y la escala SSIGN (Stage, Size, Grade and Necrosis) [10], mientras que en los pacientes con enfermedad metastásica, el nomograma de Motzer ha sido el más utilizado tradicionalmente [11], siendo sustituido en estos momentos por el nomograma de Heng [12], ya que este último incluye las terapias diana utilizadas en la actualidad.

Hasta un 30% de los pacientes afectados de CCR presentan metástasis en el momento del diagnóstico. La vía de diseminación es linfática o sanguínea, siendo las principales dianas el pulmón, el hueso, los ganglios linfáticos, el hígado y el riñón contralateral, por orden de frecuencia.

1.1.5. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

El tratamiento quirúrgico de elección en el CCR ha sido clásicamente la nefrectomía radical, incluyendo en la pieza quirúrgica todos los elementos que lo rodean, como es la fascia de Gerota y la glándula suprarrenal ipsilateral.

Sin embargo, esta tendencia clásica ha cambiado mucho en los últimos años. Los avances tecnológicos y el desarrollo de nuevas técnicas mínimamente invasivas ha propiciado la realización de cirugía laparoscópica y robótica en el riñón. Asimismo, la mejora de las técnicas de imagen ha permitido una mayor definición en el diagnóstico y la vascularización tumoral, por lo que, combinado con los avances técnicos, se ha desarrollado y perfeccionado la cirugía conservadora de nefronas, que permite la conservación de la mayor parte del parénquima renal y la extirpación del tumor con un margen de seguridad suficiente y un bajo índice de recidivas locales [13]. La cirugía conservadora ofrece una menor morbilidad al paciente, disminuyendo el riesgo potencial de eventos cardiovasculares y la posibilidad de insuficiencia renal, pero con las mismas garantías oncológicas que la cirugía radical.

La realización de la linfadenectomía regional no tiene actualmente un papel claro en el aumento de la supervivencia, por lo que no está indicada en la actualidad su realización sistemática [14]. Por último, la conservación de la glándula suprarrenal se realiza en la mayor parte de las lesiones, siempre que no comprometan el polo superior de forma masiva o afecten directamente a la glándula [15].

En pacientes con contraindicación quirúrgica o en ancianos, es posible realizar técnicas percutáneas o laparoscópicas de termoablación, bien mediante radiofrecuencia, bien mediante crioterapia, lo cual permite el tratamiento de pacientes que previamente no podrían haber sido tratados, debido a comorbilidades que impiden la intervención

quirúrgica [16]. En pacientes de edad avanzada seleccionados con masas de pequeño tamaño, es posible realizar vigilancia activa de la masa, indicando la intervención cuando se evidencie el crecimiento de la misma.

El riesgo de aparición de metástasis se mantiene en el tiempo después del tratamiento del CCR, lo que obliga a un seguimiento prolongado, que debe ser adaptado en cada paciente según los factores de riesgo previamente comentados. El pronóstico es más favorable cuanto más tiempo transcurra entre la cirugía inicial y la aparición de la metástasis.

En la enfermedad metastásica, el lugar de asentamiento más frecuente será el pulmón, mediante la formación de metástasis blásticas, seguido por el hueso. La cirugía citorreductora puede estar indicada en determinados casos, bien con resección de metástasis únicas o bien para mejorar la respuesta al tratamiento farmacológico sistémico posterior.

Tradicionalmente, el tratamiento de la enfermedad metastásica en el CCR han sido las citoquinas, como el interferón alfa y la interleucina 2. Se ha demostrado la ausencia de respuesta del CCR ante la quimioterapia sistémica convencional y la radioterapia [2,6]. En el momento actual, el tratamiento mediante terapia dirigida frente a receptores tumorales, como los inhibidores de la tirosina kinasa (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Cabozantinib), los inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) con el Bevacizumab, los inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) como Temsirolimus y Everolimus, y la inmunoterapia (Nivolumab), han abierto una nueva puerta en el tratamiento de la enfermedad metastásica [6]. En aquellos pacientes con diseminación en el hueso, el tratamiento

dirigido al mismo, mediante Bifosfonatos o anticuerpos monoclonales como el Denosumab, ha permitido una mejoría muy importante en su calidad de vida.

A pesar de estos avances, la supervivencia de los paciente metastásicos se encuentra muy reducida. En un estudio recientemente publicado sobre la población danesa, la supervivencia en los pacientes con metástasis al diagnóstico fue 42%, 36% y 18% al año, y a los 3 y 5 años, respectivamente. En los pacientes que desarrollaron metástasis durante el seguimiento, la supervivencia fue del 94%, 71% y 44% durante los mismos periodos de tiempo [5].

Esta innegable realidad hace necesario determinar los factores pronósticos que indicarán la evolución de los pacientes, a lo largo del seguimiento y el tratamiento. Diversos modelos predictivos, como el creado por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, en Nueva York [11] y el publicado en 2013 por Heng tras reunir los datos recogidos por el Grupo de trabajo sobre CCR metastásico [12], ofrecen una perspectiva sobre la evolución que presentarán los paciente con metástasis a lo largo del tiempo tras recibir tratamiento sistémico. La determinación de nuevos factores pronósticos en esos pacientes posiblemente permitirá orientar el tratamiento de la enfermedad metastásica de una manera más adecuada y eficaz.

1.2. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE VEJIGA

1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA E HISTOLOGÍA DEL CÁNCER DE VEJIGA

El cáncer de vejiga (CV) es el segundo tumor en frecuencia dentro del sistema genitourinario. Es el cuarto tumor en frecuencia en varones y el undécimo tumor cuando consideramos ambos sexos. Se estima que en Estados Unidos se producirán 79.000 nuevos casos en 2017 (60.500 en hombres y 18.500 en mujeres), de los cuales casi 17.000 fallecerán (12.200 hombres y 4.600 mujeres) [17].

El CV aumenta su incidencia con la edad (50-80 años) y está directamente relacionado con la exposición a diversos factores de riesgo, siendo el principal el consumo de tabaco, que causa el 50-65% de los tumores vesicales en hombres y el 20-30% en mujeres [18]. Otros factores de riesgo asociados con este tumor son la exposición a aminas aromáticas (pintura, caucho, industria textil), que supone el 20-25% de los tumores; la radioterapia externa pelviana, la esquistosomiasis, la infección crónica del tracto urinario y los antecedentes familiares de cáncer de vejiga. El CV es más frecuente en varones, en una proporción 4:1, siendo más agresivo en mujeres y presentándose con mayor frecuencia en ellas en un estadio más avanzado [18].

Más del 90% de los tumores vesicales son carcinomas de células transicionales y cerca del 75% de ellos son CVNMI (Carcinoma de Vejiga No MúculoInfiltrante) al diagnóstico, lo que les confiere mejor pronóstico. Otras variantes histológicas son el carcinoma epidermoide, asociado a cistitis crónicas por cuerpos extraños, litiasis, esquistosomiasis; el adenocarcinoma, sarcomas, etc. La ciclofosfamida se ha

relacionado con la producción de cistitis hemorrágicas y tumores uroteliales de comportamiento agresivo.

El carcinoma de células transicionales puede ser de alto o bajo grado. Los tumores de bajo grado tienen menos propensión a infiltrar la vejiga y poder producir lesiones a distancia, mientras que los tumores de alto grado presentan tres características fundamentales en su evolución. Primero, la multifocalidad, pudiendo afectar de forma múltiple a la mucosa vesical o a cualquier otra zona del urotelio. Segundo, la gran tendencia a la recidiva, que aparece hasta en el 60-70% de los pacientes con tumor vesical superficial. Y por último, la capacidad de progresión, convirtiéndose en un tumor infiltrante (hasta un 20%), que se asocia con un estadio y grado elevado.

La morfología macroscópica más habitual (70%) es como un crecimiento papilar, exofítico y de papilas finas o gruesas. Un 10% se presenta como lesiones nodulares, sésiles o incluso ulceradas (patrón de crecimiento sólido), típico del tumor infiltrante (CVMI o Carcinoma de Vejiga Músculo Infiltrante). El resto de los tumores suelen presentar características mixtas.

Existe una variedad, ni papilar ni sólida, de aspecto plano, aterciopelado y con mucosa sana o eritematosa, que es típica del carcinoma in situ, cuya evolución es agresiva al ser siempre de alto grado citológico y tener tendencia a la multifocalidad y la progresión, tanto localmente como a distancia.

El cáncer de vejiga se divide también en enfermedad con invasión muscular (CVMI) y enfermedad sin invasión muscular (CVNMI), de acuerdo con el grado de afectación del músculo detrusor. Una quinta parte de los tumores infiltrantes presentan diseminación en el momento del diagnóstico, bien ganglionar o metastásica; del resto, la mitad acabarán diseminándose, independientemente del tratamiento.

1.2.2. CLÍNICA DEL CÁNCER DE VEJIGA

El síntoma más frecuente, en el 90% de los pacientes, es la aparición de hematuria monosintomática, con grados variables de intensidad. También es posible que se presenten como síndrome irritativo vesical, manifestando el paciente disuria, polaquiuria y urgencia miccional, de forma aislada o asociado a hematuria. Un síndrome irritativo vesical, no relacionado con litiasis ni infección urinaria, debe hacer sospechar la presencia de un tumor vesical, fundamentalmente carcinoma in situ. En ocasiones puede aparecer también dolor suprapúbico asociado o dolor lumbar uni o bilateral por afectación y atrapamiento ureteral.

1.2.3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE VEJIGA

La ecografía supone el primer escalón diagnóstico en el tumor de urotelio, con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 63% en tumores mayores de 5 mm [19]. La presencia de coágulos, un lóbulo intravesical prostático o una imagen de vejiga muy trabeculada pueden inducir falsos positivos. Los tumores de cara anterior o pacientes con escasa distensión vesical u obesidad pueden presentar falsos negativos. Está indicada su realización como parte del estudio de la hematuria.

La citología de orina analiza morfológicamente las células exfoliadas de todo el urotelio, permitiendo detectar características sugestivas de atipia o malignidad. Permite clasificar los tumores de urotelio en bajo grado (G1), grado intermedio (G2) y alto grado (G3), los cuales se van a relacionar directamente con el riesgo de recidiva y progresión. Su rentabilidad es muy alta en el diagnóstico y seguimiento de tumores de alto grado y carcinoma in situ, con baja sensibilidad (55%) y elevada especificidad (83-99%). Su negatividad no excluye la presencia de un tumor de bajo grado [18].

La cistoscopia es la técnica diagnóstica que permite un diagnóstico de certeza del tumor vesical, aunque pierde efectividad cuando existe hematuria. Permite visualizar la lesión directamente y conocer sus características para planear el tratamiento, las cuales son imprescindibles describir adecuadamente (número, tamaño, localización, aspecto del tumor). Incluso, es posible la toma de una biopsia fría durante la cistoscopia para la confirmación de áreas sospechosas.

El diagnóstico de certeza se va a establecer mediante la realización de la resección transuretral de la lesión (RTU-v o Resección TransUretral de Vejiga). Esta RTU-v debe realizarse de forma sistemática, enviando al patólogo el lecho de la lesión por separado e incluyendo siempre fibras musculares que determinen la invasividad de la lesión. También es importante la toma de muestras de la uretra prostática en aquellos pacientes con lesiones próximas al cuello, implantes múltiples o sospecha de carcinoma in situ vesical. En pacientes con lesiones de alto grado no invasivas y en los T1, es necesario realizar una segunda resección, debido al elevado riesgo de lesión residual (33-53%) [18]. También es necesario en los casos de resección incompleta y cuando no exista muscular en la muestra.

El TC con reconstrucción urográfica es la prueba de elección para descartar la coexistencia de tumor en el urotelio del tracto urinario superior, así como para el estudio de extensión en el caso de tumores infiltrantes (CVMI). La RMN dinámica ha demostrado superioridad en el estadiaje local de los tumores infiltrantes y similar eficacia en el diagnóstico de la extensión linfática y visceral abdominal, siendo preferible en aquellos casos en los que se deba evitar el contraste o la radiación [20]. En la actualidad, se reserva la pielografía retrógrada o anterógrada, en los casos en los que exista una anulación funcional del riñón y se quiera descartar la presencia de tumor urotelial en su interior.

La presencia de dolor óseo o la elevación de la fosfatasa alcalina hacen necesaria la realización de una gammagrafía ósea que descarte la presencia de metástasis en el hueso.

1.2.4. CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER VESICAL

La clasificación TNM estadifica la lesión en función de la infiltración de la pared vesical y del grado de agresividad del tumor, la presencia de adenopatías locorregionales y la presencia de metástasis a distancia (Tabla 2).

T: Tumor primario:

- Tx: no puede confirmar la presencia de tumor primario
- T0: no existe tumor primario
- Ta: Carcinoma no invasivo
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Tumor (Tm) que invade el tejido conectivo subepitelial
- T2: Tm que invade músculo:
 - T2a: Tm que invade la capa superficial del músculo
 - T2b: Tm que invade la capa profunda del músculo
- T3: Tm que invade tejido perivesical:
 - T3a: Microscópicamente
 - T3b: Macroscópicamente (masa extravesical)
- T4: Tm que invade estructuras perivesicales:
 - T4a: Tm que invade próstata, vesículas seminales, vagina o útero
 - T4b: Tm que invade pared abdominal o pélvica

N: Ganglios linfáticos regionales:

- Nx: no se puede confirmar la existencia de ganglios linfáticos afectados
- N0: no hay metástasis linfáticas regionales
- N1: metástasis en un ganglio linfático regional (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros)
- N2: metástasis en múltiples ganglios linfáticos regionales (hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o presacros)
- N3: metástasis ganglionar en territorio ilíaco común

M: Metástasis a distancia:

- M0: no hay metástasis
- M1: metástasis a distancia

Tabla 2.- Clasificación TNM del cáncer de vejiga.

La mortalidad asociada al CV depende del estadiaje al diagnóstico. Según un estudio realizado en la población Noruega [21], sobre más de 10.000 pacientes con CV, la supervivencia a 10 años de un paciente con un TaG1-G2 es del 95%, mientras se reduce a sólo un 40% en los pacientes con tumores invasivos (T2-T4).

Al diagnóstico, hasta un 75% de los tumores de vejiga son no infiltrantes (CVNMI), mientras que el 20-25% restante sí lo son (CVMI). Recientemente se han publicado los resultados del Registro Nacional Sueco de Cáncer de Vejiga [22], donde la proporción de tumores en los diferentes estadios de la enfermedad se mantiene a lo largo de la historia del registro (figura 2).

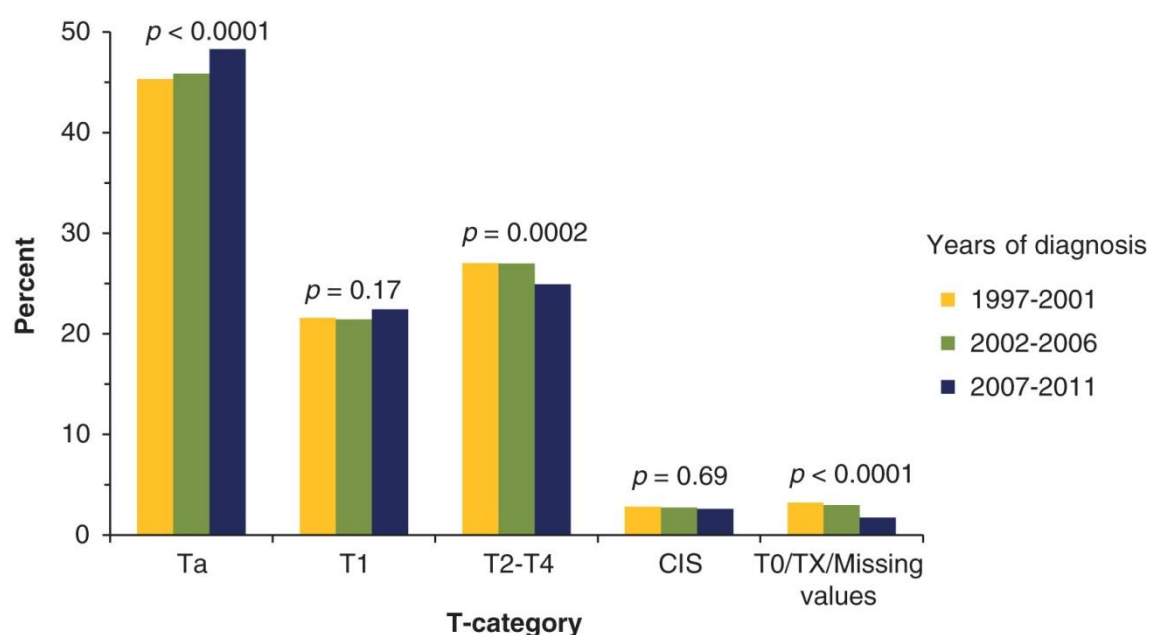


Figura 2.- Clasificación T para todos los pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga en Suecia, entre 1997 y 2011 (n= 31.266). Las diferencias entre grupos a lo largo del tiempo se compararon usando Chi-cuadrado, significación $p < 0.05$ [22].

De estos tumores infiltrantes (CVMI), tan sólo un 10% presentaron metástasis a distancia y un 10-15% afectación ganglionar, por lo que la mayoría de ellos debe considerarse potencialmente curables.

Sin embargo, a pesar del diagnóstico en estadios menos invasivos, con una mayor proporción de pacientes sin extensión ganglionar ni metástasis a distancia, de la realización de tratamientos cada vez más agresivos, con mayor porcentaje de cistoprostatectomías radicales y de diversas estrategias de terapias sistémicas para el CVMI, la supervivencia en este tumor no ha aumentado en los últimos años (figura 3).

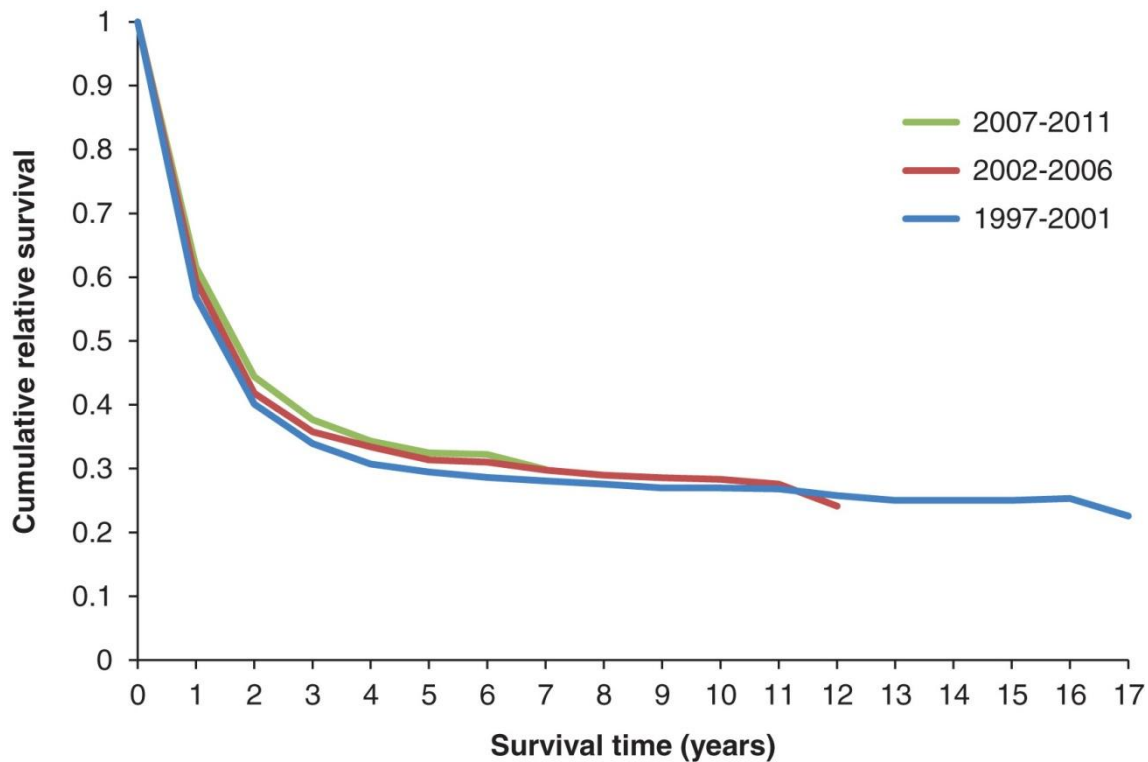


Figura 3.- Supervivencia relativa acumulada de pacientes con cáncer de vejiga infiltrante (T2-T4) en Suecia (1997-2011) [22].

La supervivencia de los pacientes tratados mediante cistectomía radical es del 60% a los 5 años. En aquellos pacientes con afectación ganglionar, la supervivencia disminuye hasta el 35-45%, siendo inferior al 7% en los pacientes metastásicos al diagnóstico.

No existe en la actualidad ningún marcador bioquímico ni nomograma validado para establecer, mediante la valoración de distintos factores de riesgo, la progresión y supervivencia de los pacientes con CVMI.

1.2.5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA INFILTRANTE

Ante la presencia de un tumor vesical infiltrante, el tratamiento de elección es la cistoprostatectomía radical en varones y la exenteración anterior en mujeres (cistectomía, uretrectomía, histerectomía y resección vaginal parcial). En varones con enfermedad localizada y sin afectación de la uretra prostática ni del cuello vesical, es posible realizar técnicas de cistectomía con preservación de la función sexual, con resultados oncológicos similares. En mujeres, también es posible realizar técnicas de cistectomía con intención de conservar la función sexual en las mismas condiciones, respetando la vagina y los haces neurovasculares, con resultados oncológicos superponibles [23].

Además de la cistectomía, es imprescindible la realización de una linfadenectomía pélvica ampliada, que incluye todos los ganglios localizados bajo la bifurcación aórtica. No se ha demostrado que la realización de una linfadenectomía mayor, hasta el nacimiento de la arteria mesentérica inferior, proporcione mejores resultados oncológicos [24,25].

Desde un punto de vista anatómico, la derivación urinaria se puede realizar mediante tres técnicas. Por una parte, la creación de una vejiga ortotópica, mediante la creación de una neovejiga de intestino delgado anastomosada a la uretra; por otra parte, la derivación ureteral a la pared abdominal, bien de forma directa, mediante una

ureterostomía cutánea, bien mediante la interposición de un asa de intestino delgado, creando un conducto ileal continente o no según la técnica elegida; y por último, la derivación de los uréteres al rectosigma. Cada derivación urinaria tiene sus propias complicaciones, siendo las más frecuentes la aparición de estenosis ureteral en la ureterostomía cutánea, las infecciones urinarias y litiasis en los conductos ileales, la infección urinaria y la malignización intestinal en la derivación a rectosigma y la presencia de incontinencia urinaria, alteraciones metabólicas y estenosis ureterointestinales en las vejigas ortotópicas. Por estos motivos, cada una de estas técnicas debe ser cuidadosamente evaluada en cada paciente, teniendo en cuenta factores propios del paciente, como su función cognitiva, habilidad manual, alteraciones pelvianas previas (estenosis uretral, radioterapia pelviana, enfermedades digestivas, alteraciones esfinterianas) y la preferencia del paciente; y también factores propios de la enfermedad, como el estadio tumoral, la afectación tumoral del cuello vesical, la diseminación ganglionar y la expectativa de vida.

El estado general del paciente y sus comorbilidades deben ser cuidadosamente valorados antes de plantear la cirugía radical. La mortalidad asociada a esta intervención se estima del 1-8%, con una morbilidad del 60%, por lo que la situación previa del paciente, debe ser previamente evaluada. La albúmina preoperatoria y la escala de Charlson son capaces de predecir complicaciones postoperatorias [18]. En aquellos pacientes en los que esta evaluación resulte desfavorable, pueden plantearse tratamientos paliativos, mediante la realización de resecciones transuretrales reiteradas o radioterapia externa. Ofrecen peores resultados oncológicos que la cistectomía radical, pero permiten un moderado control de los síntomas manteniendo una adecuada calidad de vida de los pacientes. Otra opción terapéutica es la preservación vesical mediante tratamiento multimodal, realizando una combinación de quimioterapia, radioterapia y

resección transuretral. En pacientes bien seleccionados, ofrece unos resultados oncológicos similares a la cistectomía radical.

En pacientes con hematuria incoercible y tumores localmente avanzados, los tratamientos intravesicales con aluminio y nitrato de plata, la radioterapia externa o la embolización selectiva pueden ser una alternativa. Cuando la clínica no es controlable con estas técnicas o ante la presencia de fístula o dolor, puede llegar a ser necesaria la realización de una cistectomía paliativa. En casos de obstrucción urinaria, la derivación externa mediante nefrostomía percutánea suele aliviar la sintomatología y mejorar la función renal.

El cáncer de vejiga infiltrante se considera una enfermedad diseminada en sí misma, por lo que se está utilizando tratamiento sistémico neoadyuvante en el tratamiento de los pacientes sin afectación ganglionar ni visceral radiológica con el objetivo de tratar la enfermedad micrometastásica. Estos esquemas, basados en tres ciclos de cisplatino en asociación con otros antineoplásicos (Metotrexato, Vinblastina, Adriamicina, Gemcitabina), han proporcionado una disminución de la mortalidad del 16%, mejorando un 6% la supervivencia a 10 años y disminuyendo la posibilidad de metástasis a distancia [26].

Tras la cistectomía radical, en los pacientes con enfermedad local avanzada o diseminación ganglionar (N+), es planteable la administración de quimioterapia adyuvante, con regímenes de combinación basados en Cisplatino, aunque no está clara la evidencia sobre su efectividad en la supervivencia de los pacientes.

En los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico o durante el seguimiento, el tratamiento sistémico va a aumentar ligeramente su supervivencia. En los tratamientos iniciales, la supervivencia apenas llegaba a 6 o 9 meses, mientras que

con los tratamientos en combinación, la supervivencia actual a 5 años es del 20% para pacientes con enfermedad ganglionar y del 7% para pacientes con enfermedad metastásica visceral. Los tratamientos basados en combinaciones con Cisplatino en primera línea y aquellos basados en la combinación Gemcitabina y Carboplatino en segunda línea, han producido este cambio en su supervivencia. En Europa, es posible utilizar también en segunda línea Vinflunina. Recientemente, se ha aprobado en Estados Unidos el uso de varios fármacos en segunda línea: Atezolizumab (2016) y Nivolumab (2017).

La prevalencia de metástasis óseas en los pacientes con CVMI metastásico es del 30% [18]. El tratamiento de las mismas con ácido zoledrónico y denosumab debe ser considerado en estos pacientes, para evitar los eventos relacionados con el esqueleto que pueden derivarse de las metástasis [27,28].

1.3. METÁSTASIS ÓSEAS

1.3.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

La metástasis es el proceso por el cual un tumor primario se extiende a otras áreas del organismo, con las que no está conectado directamente, formándose un tumor secundario cuyas células parenquimatosas son semejantes a las del tumor de origen y no a las del órgano en que asienta la metástasis. Está asociada a un mal pronóstico, independientemente del tumor primario que la origine y supone un paso más en la evolución del cáncer. Se estima que cerca del 90% de los pacientes que fallecen por cáncer presentan metástasis.

El esqueleto representa un sitio preferente de metástasis en una variedad de tumores sólidos. La proporción de tumores metastásicos frente a primarios en el hueso tiene una relación 25:1. El tumor que presenta metástasis óseas con más frecuencia es el mieloma múltiple (95-100%), seguido por el cáncer de mama y próstata (65-75%), el cáncer de tiroides (60%), el cáncer de pulmón y el melanoma (30-40%) y el cáncer de células renales (20-25%) [29]. Esta propensión por el hueso se explica por la enorme reserva de factores de crecimiento que se encuentra en su interior, su gran vascularización y la gran variedad de tipos celulares que en él se encuentran.

El lugar más frecuente de asentamiento de las metástasis óseas es el esqueleto axial (70%) y en las partes proximales de los miembros, siendo más frecuentes en columna, costillas, pelvis y metáfisis de fémur o húmero. En el raquis afectan, normalmente, a los cuerpos vertebrales, en el cráneo suele afectar a la bóveda y en los huesos largos a la diáfisis. El fémur y el húmero son situaciones usuales de metástasis de los huesos largos, mientras que la implicación de huesos distales a la rodilla o el codo es rara.

La afectación predominante de la columna se debe a la gran vascularización propiciada por el plexo venoso de Batson, de baja presión, que produce un remanso sanguíneo que favorece la adherencia de las células tumorales circulantes a la superficie ósea (figura 4).

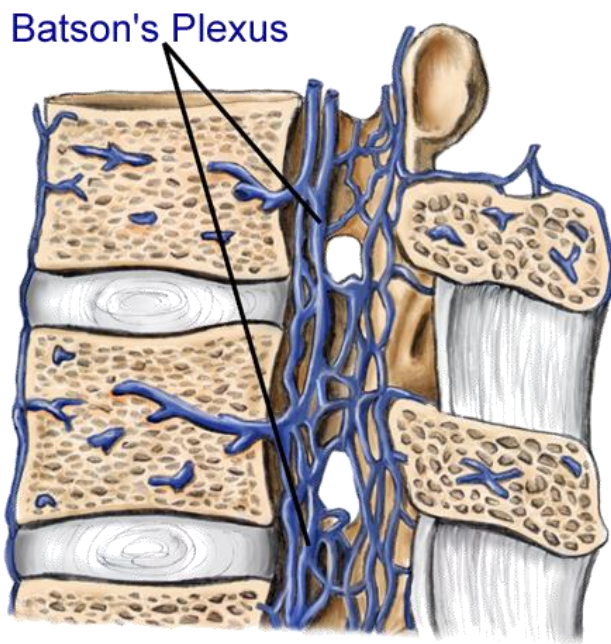


Figura 4.- Plexo venoso de Batson, perivertebral, de baja presión.

Los pacientes con carcinoma de células renales presentan metástasis en un 30% al diagnóstico y hasta un 30% las desarrollarán durante la evolución de la enfermedad. Característicamente, el CCR puede producir metástasis óseas mucho tiempo después del tratamiento del tumor primario, por lo que el seguimiento en estos casos es obligado. La capacidad de angiogénesis del CCR favorece su diseminación al hueso y la producción de grandes lesiones líticas, a veces sintomáticas antes que el propio tumor primario. Se estima que la supervivencia de los pacientes con CCR y metástasis óseas está en 12-20 meses (ver tabla 3).

ESTATUS	TIEMPO DE SUPERVIVENCIA (mediana)
Nunca desarrolla metástasis óseas	13,3 meses
Diagnóstico con metástasis óseas	10,6-12 meses
Desarrollo posterior de metástasis óseas	19,6 meses
Desarrollo exclusivo de metástasis óseas	22,6 meses
Después del primer ERE	10 meses

Tabla 3.- Tiempo medio de supervivencia de los pacientes con carcinoma de células renales, en función de la presencia o no de metástasis óseas [30].

En el caso del cáncer de vejiga infiltrante (desde ahora, CV), la aparición de metástasis se sitúa en un 20%, de las cuáles el 15-25% se localizan en el hueso. La presencia de metástasis es un factor independiente de mal pronóstico, situándose la supervivencia de los pacientes en 9-12 meses desde el diagnóstico. Las lesiones óseas son habitualmente líticas y suelen situarse en columna y pelvis, siendo su vía de diseminación al hueso por invasión local a través de los ganglios linfáticos afectados.

1.3.2. FISIOPATOLOGÍA DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

La capacidad de las células tumorales para diseminarse por el organismo obedece a un complejo mecanismo. La célula tumoral modifica su citoesqueleto, siendo capaz de expresar proteínas en su membrana que la anclan a las células adyacentes y la matriz extracelular, permitiéndola progresar entre éstas mediante un fenómeno de arrastre. Su movimiento se ve detenido por la membrana basal, formada por capas gruesas de material proteico y glicoproteínas. La célula tumoral secreta diversas enzimas digestivas (metaloproteasas de la matriz) que degradan la lámina basal y el endotelio sanguíneo o linfático, permitiendo que las células continúen su migración

[31]. Una vez que han pasado a través de la lámina basal, pueden distribuirse a través del torrente vascular o linfático, fundamentalmente a través del conducto torácico hasta la circulación general. La mayoría de las primeras células que migran son incapaces de sobrevivir sin anclaje a otro tejido, por lo que es un proceso ineficaz. Para que se produzca la metástasis ósea se requiere que la célula se adhiera en la médula ósea, migre y atraviese la pared para adherirse a la matriz extracelular de la superficie ósea, donde sea capaz de estimular a osteoblastos y osteoclastos. En muchas ocasiones, la capacidad de adhesión en un capilar, y finalmente la extravasación y crecimiento en el órgano diana no son necesarias, y basta que las células tumorales queden inmovilizadas en un capilar o retenidas como agregados plaquetarios para que puedan desarrollar un tumor secundario [29,32]. El momento en el que esta siembra de células tumorales se produce no es siempre el mismo y depende de factores como la agresividad del tumor, su velocidad de crecimiento..., lo cual justifica la aparición de metástasis tempranas en algunos tumores de pequeño tamaño, aunque lo habitual es que se trate de tumores avanzados, al aumentar la probabilidad de diseminación debido a la gran carga tumoral.

Una vez que la célula tumoral se encuentra en la superficie del endostio o el periostio, necesita alimentarse para poder multiplicarse. La angiogénesis es entonces necesaria para las células, para formar un tumor macroscópico en la superficie del hueso. Para permitir el crecimiento del tumor, las células tumorales secretan factores que activan las células óseas. Dependiendo del tumor primario, las metástasis óseas pueden ser de tipo lítico o blástico.

En las metástasis líticas u osteoclásticas, las células tumorales segregan diferentes proteínas, como la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) e interleukinas, que producen la activación de los osteoclastos próximos. Éstos comienzan a destruir el hueso, con lo que se liberan al exterior factores retenidos en la

matriz ósea, como el factor de crecimiento transformante (TGF-beta) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) que estimulan el crecimiento tumoral, estableciéndose de esta forma un círculo de retroalimentación entre el tumor y el huésped (Figura 5) [33].

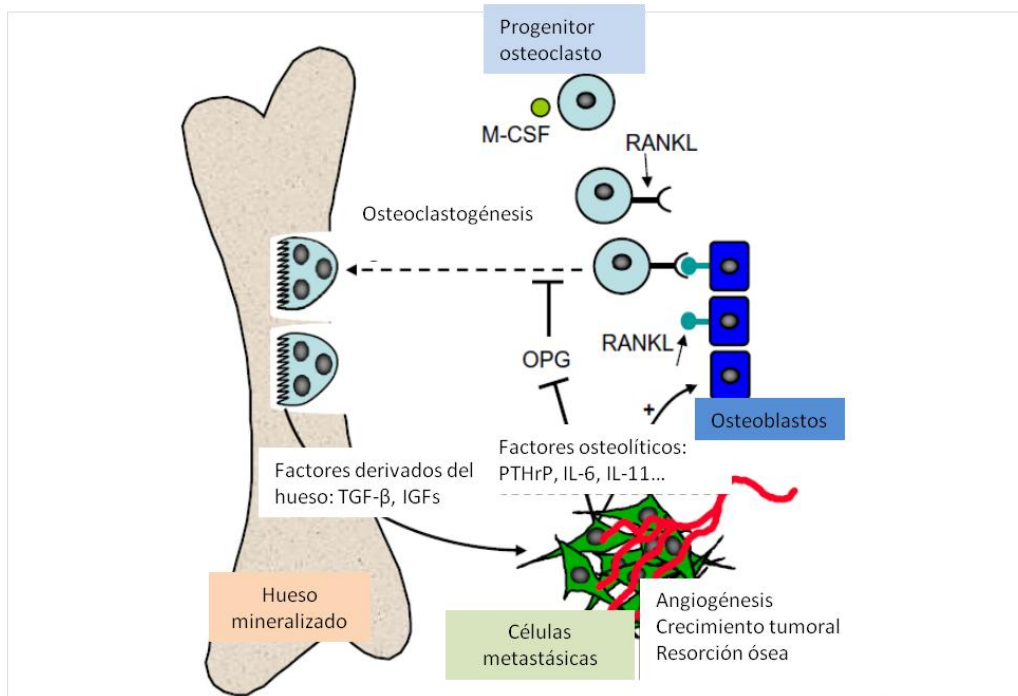


Figura 5.- El círculo de retroalimentación de las metástasis osteolíticas: las células metastásicas producen factores que estimulan la activación de los osteoblastos, aumentando la producción de RANKL; este complejo estimula la formación de osteoclastos, produciendo un aumento de la resorción ósea y la liberación de factores de crecimiento que estimulan el crecimiento de las células tumorales [33].

En el caso de las metástasis blásticas u osteoesclerosas, las células tumorales estimulan la formación de nuevo hueso sobre el ya existente por dos mecanismos. Liberan las proteínas morfogenéticas del hueso (BPM), como la osteopontina, que estimulan la actividad de los osteoblastos, y también factores como la endotelina-1 (ET1) y diferentes receptores, como los WNT, que inducen la maduración de nuevos osteoblastos. A su vez, los osteoblastos liberan TGF-beta, lo cual estimula el

crecimiento de las células tumorales, creándose nuevamente un bucle de retroalimentación como en las metástasis osteolíticas (Figura 6) [33].

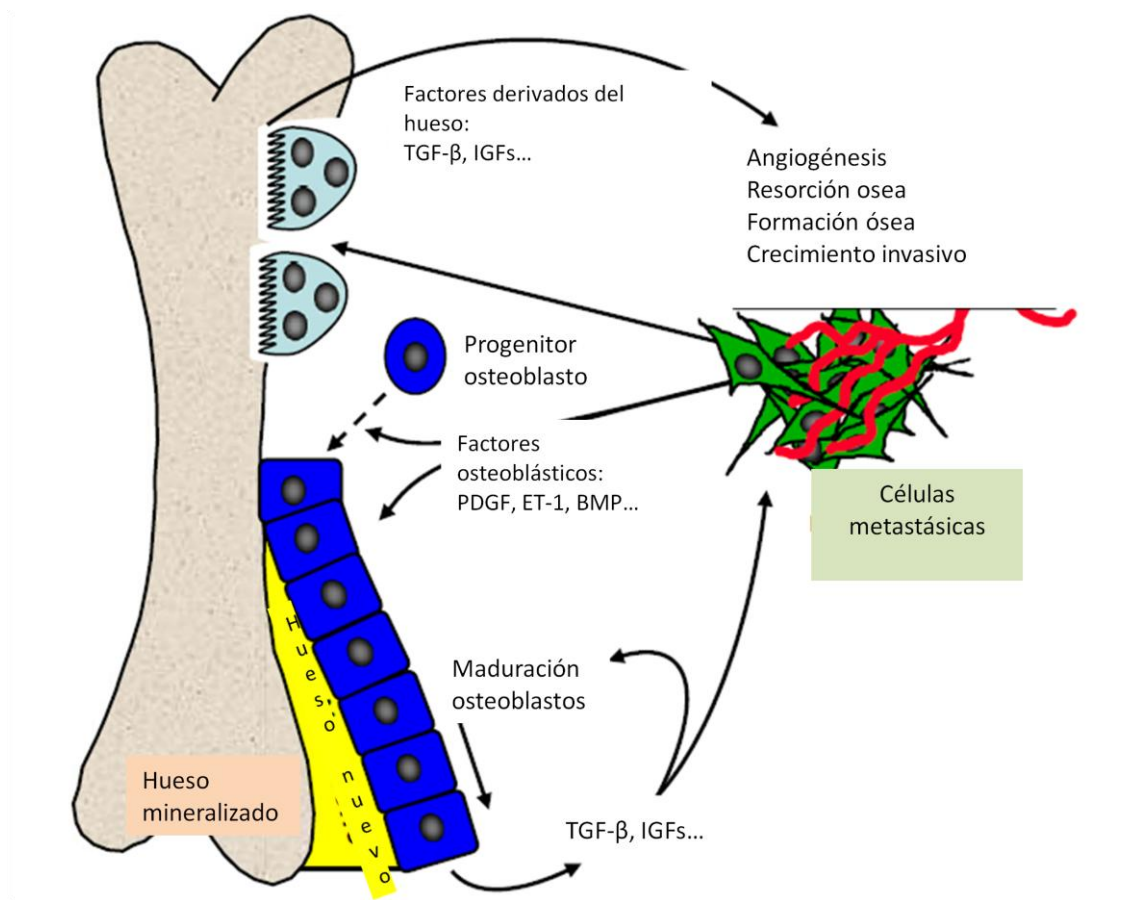


Figura 6.- El círculo de retroalimentación de las metástasis osteoblásticas: las células metastásicas inducen la maduración de los osteoblastos y la formación de hueso nuevo, que a su vez produce factores estimulantes del crecimiento tumoral [33].

Debido al fenómeno de acoplamiento, cuando se produce un aumento de la actividad osteoblástica, el organismo realiza una compensación, aumentando la actividad osteolítica; y viceversa, cuando aumente la actividad osteolítica, se compensará aumentando la actividad osteoblástica para recuperar el equilibrio. El remodelado óseo, por tanto, estará muy aumentado en los pacientes que presenten metástasis óseas, independientemente del tipo que sean, y esto se traducirá en un aumento de los marcadores de remodelado óseo

1.3.3. EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO

La presencia de metástasis óseas se asocia con la aparición de eventos relacionados con el esqueleto, que ocasionan una reducción en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Estos eventos relacionados con el esqueleto (ERE) son la manifestación clínica de las metástasis óseas y comprenden el dolor óseo, la hipercalcemia, las fracturas patológicas, la compresión medular, así como la necesidad de tratamiento quirúrgico o radioterápico para los mismos.

De todos los ERE, el más incapacitante es el dolor óseo. Este dolor está relacionado con múltiples causas: la mayor actividad de los osteoclastos aumenta la resorción ósea disminuyendo la densidad y produciendo destrucción ósea, compromiso vascular, infiltración del periostio, y atrapamiento de las terminaciones nerviosas. También están implicadas alteraciones bioquímicas como la liberación de citoquinas que producen aumento del dolor y asociación de contracturas musculares. La utilización de fármacos analgésicos es imprescindible en estos pacientes, asociados o no a fármacos ansiolíticos. Asimismo, la utilización de radiofármacos, como el estroncio, puede obtener hasta un 70% de respuestas. El uso de bifosfonatos es habitual en la práctica clínica para el tratamiento analgésico en estos pacientes, debido a su capacidad para inhibir la actividad de los osteoclastos, como se comentará más adelante. La radioterapia externa también obtiene un importante efecto analgésico, al destruir las células tumorales de forma rápida, por lo que al reducirse la masa tumoral el dolor mejora desde el inicio del tratamiento. Las indicaciones de tratamiento son las lesiones óseas sintomáticas y aquellas asintomáticas que presenten riesgo de fractura.

Las metástasis óseas producirán fracturas en el 10-20% de los pacientes, habitualmente en la diáfisis de los huesos largos y en relación con la gravedad de la osteolisis que produzcan. Su tratamiento será quirúrgico, mediante estabilización y fijación de las mismas y utilización de medidas ortopédicas para evitar la sobrecarga del hueso enfermo. La cirugía está indicada cuando se espera una supervivencia del enfermo mayor a 6 semanas, ya que controla el dolor. La asociación de radioterapia previa puede reducir éste, además de disminuir las posibilidades de diseminación durante la cirugía.

La hipercalcemia maligna es uno de los EREs más frecuentes en los pacientes tumorales. Hasta el 20-30% de los pacientes oncológicos la presentará a lo largo de su enfermedad [34] y se encuentra asociada a mal pronóstico, calculándose que hasta el 50% de los pacientes fallecerán en los siguientes 30 días. Según los niveles de calcio pueden aparecer manifestaciones renales, digestivas, neuromusculares y alteraciones del electrocardiograma. Generalmente, los niveles de hipercalcemia no se relacionan con la extensión de tejido óseo afectado, sino con la existencia síndromes paraneoplásicos asociados, normalmente relacionados con la presencia de PTHrP [35]. En su tratamiento, la hidratación adecuada y la administración de bifosfonatos reducen rápidamente los niveles de calcio en sangre, aunque en ocasiones puede llegar a requerir diálisis para su control.

La compresión medular, asociada al colapso vertebral, es una rara complicación de las metástasis óseas, pero que aumenta enormemente la morbilidad y mortalidad de los pacientes metastásicos. Tras la estabilización ortopédica y el tratamiento corticoideo, la radioterapia externa y/o la cirugía suelen ser necesarias para el tratamiento de la misma.

1.3.4. DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

En el diagnóstico de las metástasis óseas, las pruebas de imagen van a resultar fundamentales.

La radiografía simple va a mostrar las lesiones cuando ya se haya producido una 40-50% de destrucción del hueso [35], por lo que no es la técnica inicial más adecuada para el diagnóstico. En ocasiones es posible ver la reacción perióstica espiculada en algunas lesiones osteoblásticas (carcinoma de próstata) o grandes lesiones líticas con aumento del contorno óseo y tabicado interno, características del carcinoma renal.

La gammagrafía ósea es un método muy sensible para la detección de metástasis esqueléticas, además de ser muy útil para la evaluación de la extensión metastásica. El isótopo más utilizado es el fosfato de Tecnecio⁹⁹, que se fija en las zonas del hueso donde existe un aumento del remodelado óseo con formación de hueso nuevo, marcando las áreas sospechosas de metástasis óseas. Esta técnica tiene una alta sensibilidad, pero escasa especificidad, a pesar de lo cual es la técnica de elección en el diagnóstico y seguimiento de las metástasis óseas [35].

El TC y la resonancia facilitan información acerca de las características de la lesión y la afectación de las estructuras vasculares y nerviosas vecinas, siendo fundamental la RMN en la valoración de la compresión medular asociada a fracturas patológicas vertebrales.

La tomografía por emisión de positrones no ha demostrado utilidad en el diagnóstico de las metástasis óseas, aunque sí es capaz de establecer el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas en fracturas óseas cuando esta duda se plantea [36].

Los marcadores de remodelado óseo no son útiles en la actualidad para el diagnóstico de las metástasis óseas, ni sustituyen a las pruebas de imagen, aunque pueden ser considerados como pruebas complementarias en la identificación de pacientes con factores de riesgo. En el siguiente apartado de esta tesis hablaremos más extensamente de ello.

1.3.5. TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

1.3.5.1. Bifosfonatos

Los bifosfonatos (BF) son compuestos cuya acción directa es la inhibición de la actividad osteoclástica. Son análogos sintéticos, estables e hidrosolubles del pirofosfato inorgánico existente en la naturaleza (figura 7), pero el átomo de carbono central les proporciona resistencia a la degradación enzimática. Los BF inhiben la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, bloqueando la producción de isoprenoides, que son moléculas lipídicas necesarias para la activación de trifosfato de guanosina (GTPasas), sin las cuales se produce una alteración de procesos osteoclásticos fundamentales, frenándose finalmente la resorción. Además, como consecuencia del bloqueo de la vía metabólica principal, induce una reducción en la actividad enzimática de las células, reduciendo la liberación al medio de factores como TGF-beta o IGF, causando la apoptosis de osteoclastos y monocitos, e interfiriendo con la adhesión y crecimiento de las células tumorales a la matriz ósea [29,33].

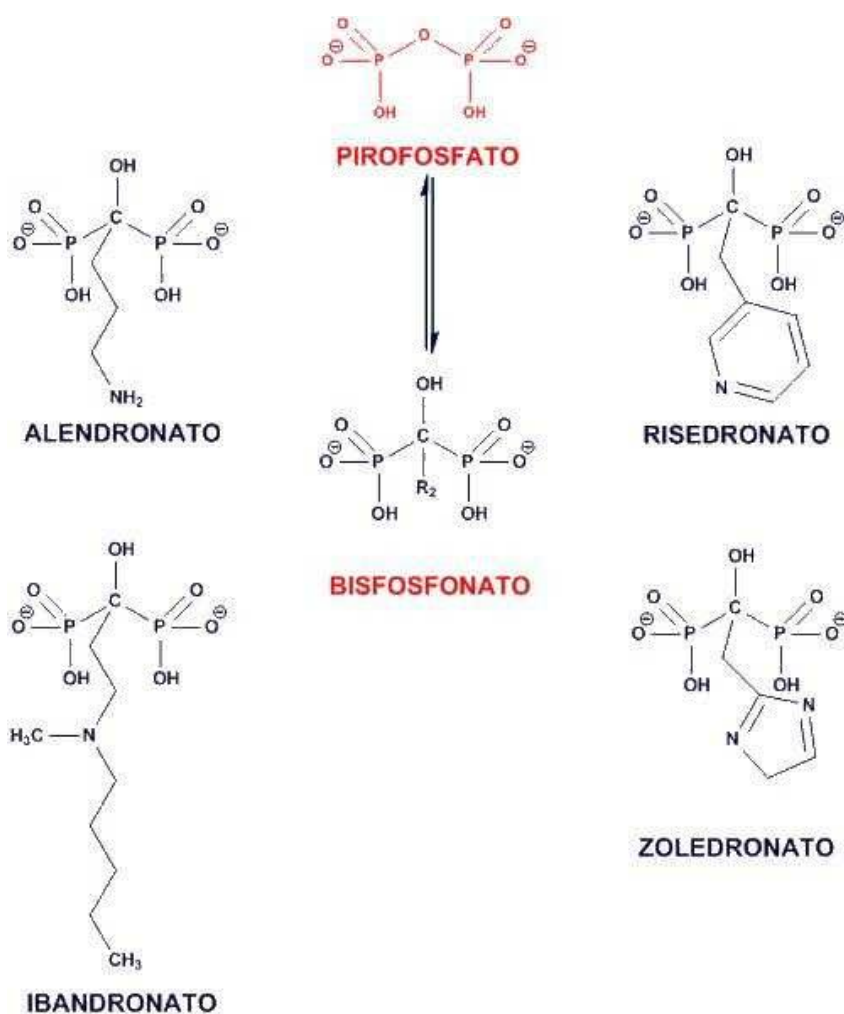


Figura 7. Estructura química de los bifosfonatos más utilizados en la práctica clínica.

Se ha llegado recientemente a la conclusión de que los BF, no sólo disminuyen la destrucción del hueso del huésped en el caso de las metástasis líticas, sino también en el caso de las metástasis blásticas (por el fenómeno de acoplamiento). Se han utilizado prácticamente todos los bifosfonatos existentes en el mercado para el tratamiento de las metástasis óseas, pero en la actualidad el bifosfonato de elección es el ácido zoledrónico, de gran potencia y que permite aplicar las dosis en períodos muy separados en el tiempo [37]. Como se puede deducir del mecanismo de acción de los bifosfonatos, la administración de ácido zoledrónico produce una disminución del remodelado óseo en pacientes con metástasis en que las actividades osteoclástica y osteoblástica se encuentran muy elevadas (figura 8).

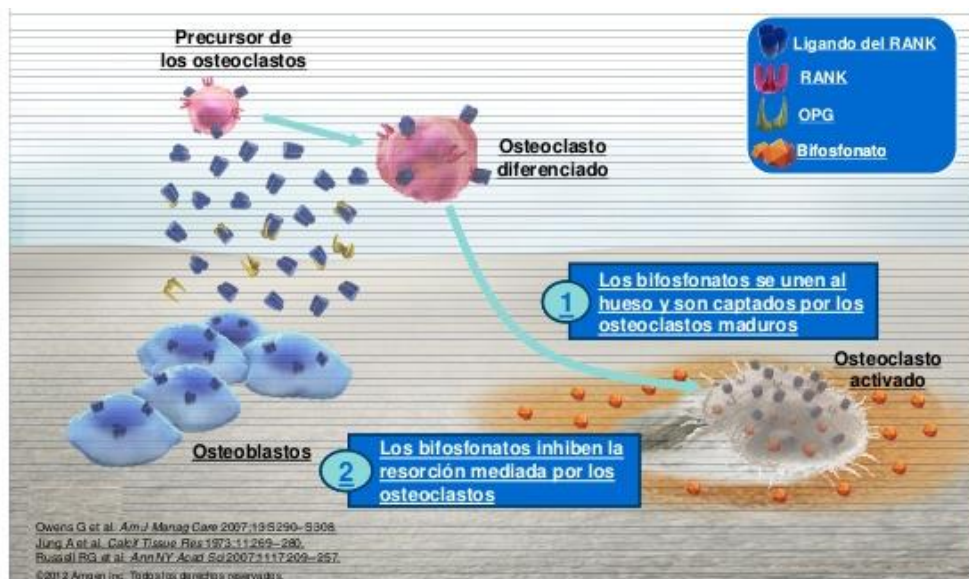


Figura 8.- Acción de los bifosfonatos: al unirse al hueso por su similitud con el pirofosfato, son captados por los osteoclastos, produciendo su inhibición y apoptosis.

A. Ácido zoledrónico

El ácido zoledrónico (AZ) es un bifosfonato (BF) de tercera generación que posee una elevada capacidad de unión al mineral óseo y una mayor potencia de inhibición que el resto de los BF aprobados para su utilización clínica. La especial estructura bioquímica del AZ, con un grupo heterocíclico de imidazol, le confiere gran afinidad por el mineral óseo y una mayor inhibición enzimática de la enzima diana que el resto de los BF. El AZ es el único BF que se ha desarrollado exclusivamente para uso intravenoso, en un régimen de administración cada 3 semanas para el tratamiento de las metástasis óseas. Su rapidez de acción es también un hecho diferencial, resultado de la inmediata captación del fármaco por los sitios de remodelado activo, donde hay mayor riesgo de fractura [37].

En diversos estudios, el AZ se ha asociado con mejoría clínica y disminución de la carga tumoral en el hueso en pacientes con metástasis óseas, independientemente del tumor primario [38,39]. Sin embargo, en recientes estudios en pacientes con carcinoma renal y metástasis óseas tratados con AZ no se ha demostrado un aumento en la supervivencia global ni una disminución de la progresión, por lo que no se recomienda su uso con esa intención [39,40]. En pacientes con cáncer de vejiga metastásico, el tratamiento con AZ disminuyó el riesgo de presentar EREs y mejoró la supervivencia global, además de mejorar los síntomas [27].

Los efectos secundarios del AZ son, fundamentalmente, la hipocalcemia y la osteonecrosis de mandíbula. Es precisa una monitorización estrecha de la calcemia, así como la suplementación con calcio y vitamina D en aquellos pacientes bajo tratamiento con AZ. La osteonecrosis de mandíbula puede presentarse a lo largo del tratamiento, a partir de los 4 meses en la administración intravenosa y de los dos años en la administración oral [42].

1.3.5.2. Denosumab

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal (IgG2) humano que se une con gran afinidad y especificidad al ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL), lo que impide la interacción de RANK/RANKL y provoca la reducción del número y la función de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea y la destrucción del hueso inducida por el cáncer (Figuras 9 y 10). De forma secundaria, disminuye el tamaño tumoral y la actividad osteoblástica inducida por el fenómeno de acoplamiento.

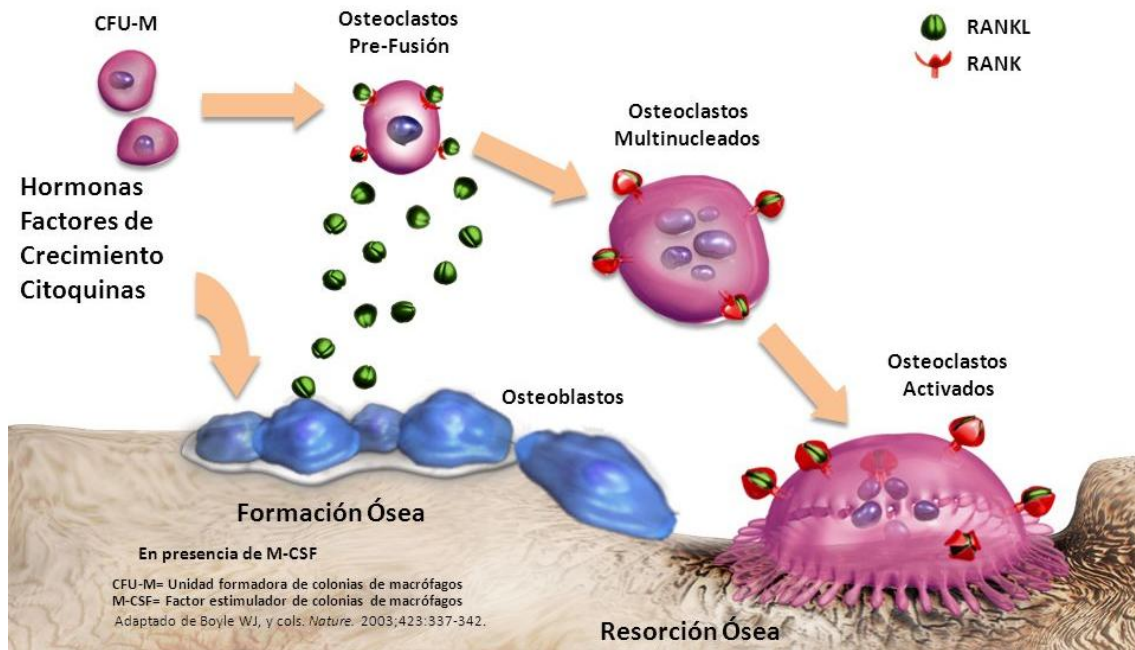


Figura 9.- Activación de los osteoclastos mediante la unión del complejo RANKL/RANK a su superficie.

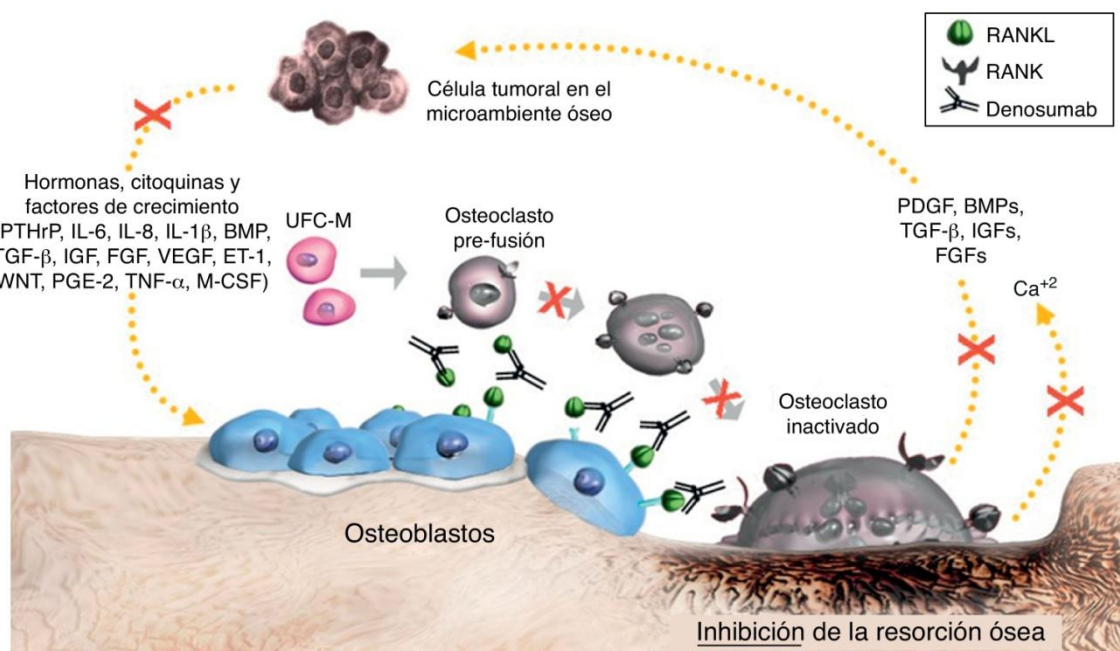


Figura 10.- Bloqueo de RANKL por Denosumab, impidiendo la activación de los osteoclastos. Esto disminuye la secreción de factores estimulantes del crecimiento tumoral, disminuyendo el volumen de las metástasis óseas.

Denosumab se administra por vía subcutánea una vez al mes, presentando unos efectos secundarios muy similares al AZ, aunque con un mayor porcentaje de hipocalcemia y una media de aparición de osteonecrosis mandibular a los 2 años del inicio del tratamiento.

En estudios recientes, Denosumab ha demostrado retrasar la aparición del primer ERE y de los posteriores, así como una mejoría en la morbilidad ósea, resultando ligeramente superior al AZ. No ha demostrado diferencias en la supervivencia global de los pacientes ni en el tiempo hasta la progresión de los mismos [43].

1.4. METABOLISMO ÓSEO

Todos los materiales sujetos a una repetida carga cíclica sufren fatiga por estrés y el hueso no es una excepción. Precisamente por esta causa, el hueso es un tejido dinámico sometido a un constante proceso de renovación (formación y resorción) denominado remodelado. En la vida adulta, la cantidad de hueso formado es igual a la de hueso destruido (acoplamiento), pero existen situaciones en que una de estas actividades sobrepasa a la otra, produciendo graves desequilibrios en la salud y en la resistencia ósea. Una de esas patologías es la osteoporosis, en la que la tasa de resorción supera a la de formación, pudiendo originarse una grave pérdida de masa ósea, con la consiguiente consecuencia de aumento de la fragilidad. Otra patología es la metástasis ósea, que en función de sus características, osteoblástica u osteolítica, producirán un aumento de la tasa de formación o resorción, respectivamente. Es por ello, por lo que resulta de extraordinario interés para el clínico poder cuantificar de algún modo las actividades formadora y resortiva del hueso, en orden a conocer la situación ósea para instaurar o mantener un tratamiento.

1.4.1. REMODELADO ÓSEO

El remodelado óseo es el proceso constante y cíclico por el que se produce la renovación del hueso, mediante la destrucción y formación simultánea del mismo.

El osteoblasto, célula formadora de hueso, realiza dos funciones fundamentales dentro del proceso de formación del hueso. La primera es la síntesis de proteínas de la matriz y la segunda, la mineralización de la matriz ósea.

El osteoclasto es la célula que realiza las funciones opuestas al osteoblasto, que constituyen el proceso de resorción ósea, es decir, la disolución del mineral óseo y degradación de la matriz del hueso.

El remodelado óseo consta de una serie de etapas: inicial o de activación, resorción, de reposo o inversión y de formación (Fig. 11).

Existen diversas hormonas involucradas en el remodelado óseo. Algunas de ellas se encuentran reguladas por las concentraciones de calcio extracelular, como son la paratohormona, la 1,25-dihidroxitamina D y la calcitonina. Otras, son independientes a las concentraciones de calcio, como son los andrógenos, estrógenos, glucocorticoides, hormonas tiroideas y hormona del crecimiento [44]. Entre los factores locales involucrados en el remodelado óseo se encuentran factores de crecimiento, prostaglandinas y citoquinas, como son el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento epidermoide (EGF), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) [45].

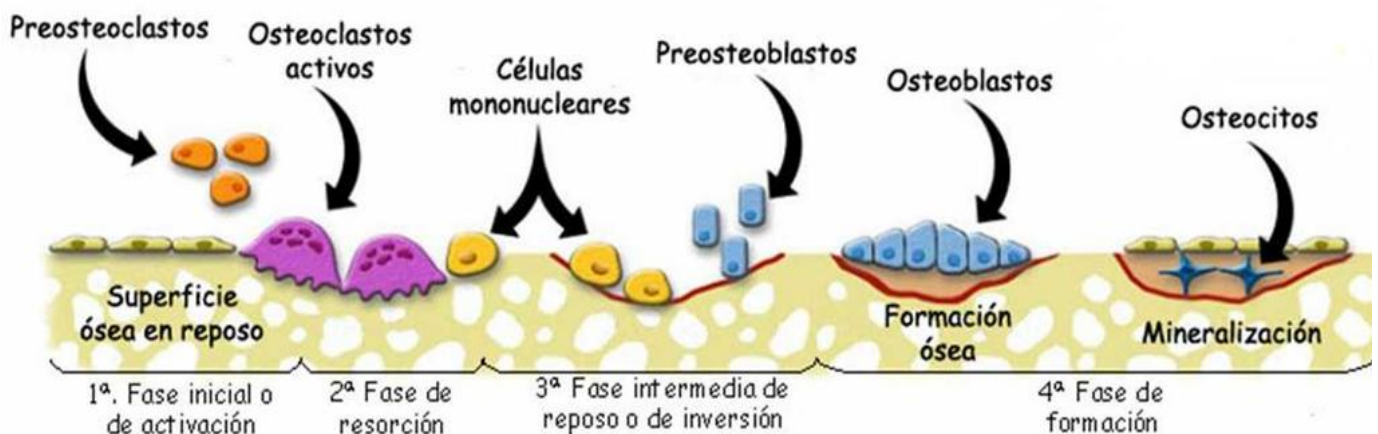


Figura 11.- Etapas del remodelado óseo

1.4.2. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELADO ÓSEO

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo nos permiten medir, a partir de sustancias presentes en el suero o en la orina, la actividad de los osteoblastos (marcadores de formación ósea) o de los osteoclastos (marcadores de resorción ósea). De esta forma, se pueden cuantificar de algún modo las actividades formadora y resortiva del hueso y señalar la existencia de un alto grado de riesgo para el desarrollo posterior de fracturas [46], indicando la conveniencia de establecer un tratamiento antipérdida de hueso en un determinado paciente, por lo que resulta de extraordinario interés en la clínica.

Dicha medida se puede realizar desde varios puntos de vista:

- Mediante la cuantificación sérica de una actividad enzimática propia del osteoblasto o del osteoclasto activo (fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida tartrato resistente)
- Determinación de los productos específicos sintetizados por las células óseas (osteocalcina, propéptidos del procolágeno)
- Determinación de los componentes del hueso vertidos a la circulación durante la resorción ósea (calcio, hidroxiprolina, piridinolinas, telopéptidos).

1.4.2.1. Marcadores de formación ósea

Entre las proteínas sintetizadas por el osteoblasto durante la formación de la matriz ósea están el colágeno y la osteocalcina. Por cada molécula de colágeno I que sintetiza el osteoblasto, se produce una molécula de propéptido aminoterminal de procolágeno I (PINP) y otra de propéptido carboxiterminal de procolágeno I (PICP). Los niveles de osteocalcina, PINP y PICP en suero nos servirán, por lo tanto, como índices cuantitativos de la actividad del osteoblasto. Por otra parte, en el proceso de

mineralización ósea está directamente implicada la fosfatasa alcalina liberada por los osteoblastos.

Por este motivo, los marcadores de formación ósea más utilizados en la actualidad, son:

- Fosfatasa alcalina total.
- Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina.
- Osteocalcina.
- Propéptido aminoterminal del procolágeno I.
- Propéptido carboxiterminal del procolágeno I.

A continuación vamos a centrarnos en los marcadores de remodelado óseo que utilizaremos en la parte clínica de la presente tesis:

A. Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina

La isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina es una enzima sintetizada por los osteoblastos durante el proceso de la mineralización (figura 12).

La fosfatasa alcalina total (FAT) lleva utilizándose durante más de 50 años como índice de formación ósea. Es fácil y económica de hacer y se encuentra incluida en el repertorio rutinario de los autoanalizadores de los laboratorios de bioquímica clínica. Sin embargo, la fosfatasa alcalina total es, en realidad, la mezcla de varias isoenzimas que circulan en el suero: ósea, hepática, renal, intestinal y placentaria (en caso de embarazo). De ellas, la ósea y la hepática constituyen las fracciones cuantitativamente más importantes y presentan la característica de ser proteínas procedentes de un mismo gen y que difieren únicamente en su grado de glicosilación. Por ello, ha sido muy difícil la cuantificación específica de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina, aunque se ha intentado por electroforesis, inactivación diferencial, cromatografía líquida de alta

presión. Desde hace pocos años, sin embargo, se dispone de anticuerpos monoclonales específicos frente a la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina.

Es importante destacar en este punto que incluso estos anticuerpos tienen una reactividad cruzada aproximadamente del 15% con la isoenzima procedente del hígado, por lo que la utilización de este marcador no es recomendable en presencia de una grave afectación hepática [47]. En ausencia de desórdenes hepáticos, la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina es un marcador muy sensible y específico para detectar los cambios que tienen lugar en la tasa de formación ósea en la osteoporosis, tanto en condiciones basales como en respuesta al tratamiento [48,49]. Su determinación puede hacerse en suero por ELISA.

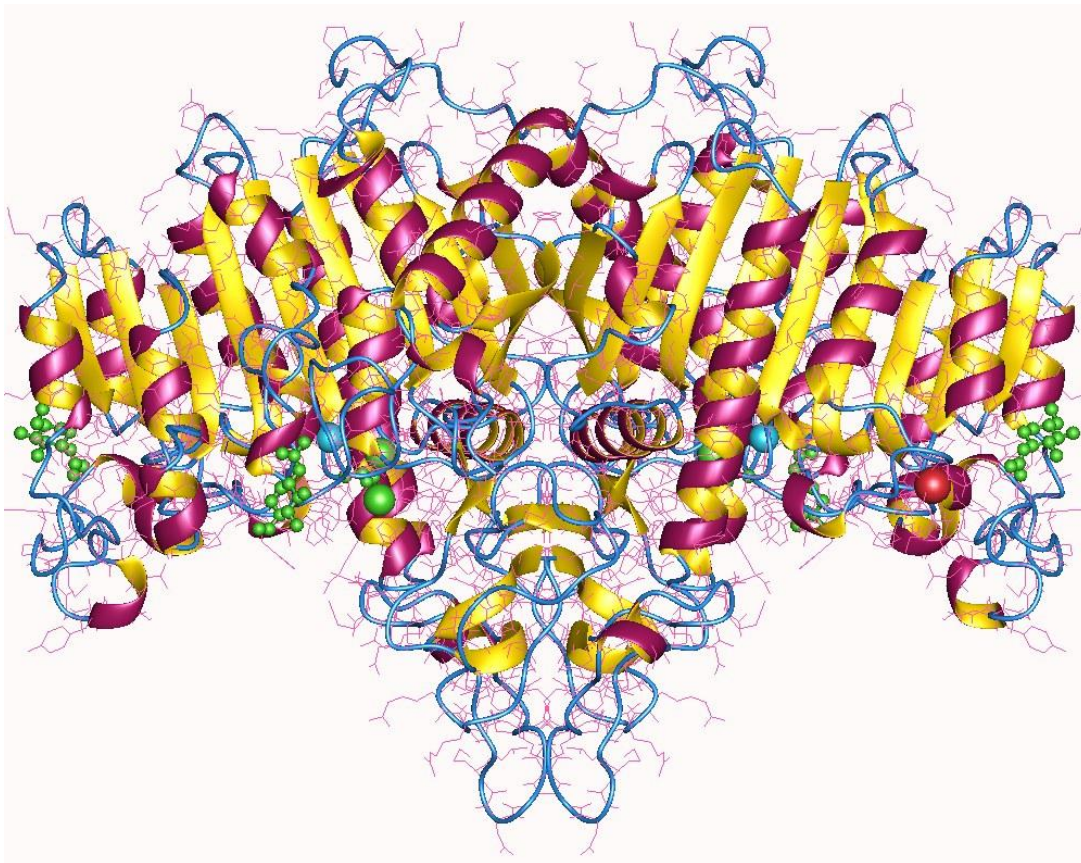


Figura 12.- Estructura molecular de la fosfatasa alcalina ósea.

B. Propéptido aminoterminal del procolágeno I (PINP)

El colágeno tipo I es el predominante en la matriz ósea. Esta proteína es sintetizada por los osteoblastos y liberada al exterior durante el proceso de formación ósea. El colágeno I maduro tiene una estructura de triple hélice y está formado por dos cadenas proteicas iguales, denominadas alfa1, y otra diferente, denominada alfa2. La molécula del colágeno I se sintetiza en el interior del osteoblasto, en forma de un precursor, denominado procolágeno I. El procolágeno I es liberado al exterior, donde se produce la escisión de sus extremos amino y carboxi terminales por acción de peptidasas específicas. Se liberan así al líquido extracelular, pasando al suero, dos proteínas diferentes, correspondientes a los dos extremos del procolágeno, denominadas propéptido aminoterminal del procolágeno I (PINP) y propéptido carboxiterminal del procolágeno I (PICP) (Fig. 13).

La molécula de colágeno, ya sin sus extremos, pasa a formar parte de la matriz ósea. Lógicamente, cuanto más colágeno se haya sintetizado, más cantidad de propéptidos de procolágeno habrán pasado a la circulación, por lo que las concentraciones de PICP y de PINP en el suero se pueden considerar marcadores bioquímicos de formación ósea.

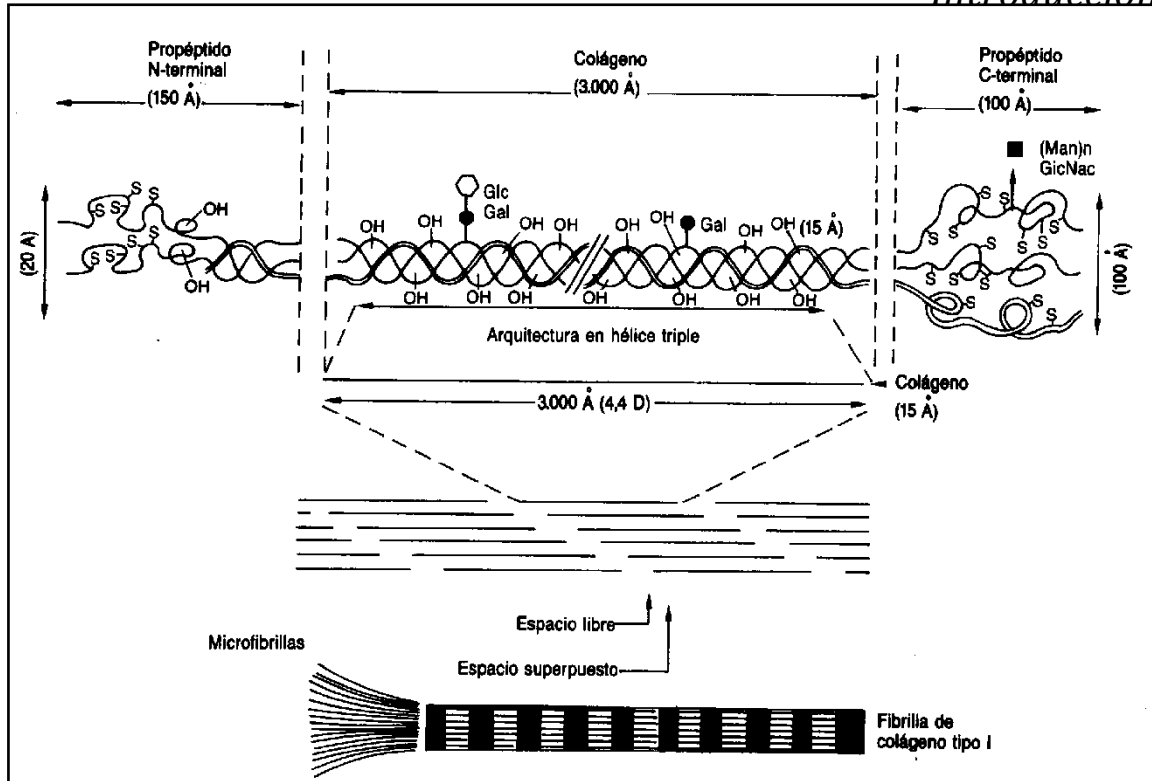


Figura 13.- Formación de los propéptidos amino y carboxiterminales del procólgeno I. En el espacio extracelular, y antes de que las moléculas de colágeno se agreguen formando filas, los propéptidos aminoterminal (N-terminal) y carboxiterminal (C-terminal) son separados de la molécula de procólgeno por acción de peptidasas específicas, pasando al líquido extracelular.

Desde el año 1990, es posible la utilización de un kit comercial para la medida del PICP en suero [50]. Esta determinación está especialmente indicada para el seguimiento del grado de remodelado óseo en los niños con déficit de hormona de crecimiento, pero no presenta una buena sensibilidad en el estudio de las alteraciones del remodelado óseo en las metástasis óseas.

La posibilidad de realizar en los laboratorios la determinación rutinaria de PINP es, sin embargo, mucho más reciente. Aunque teóricamente, las sensibilidades del PINP y del PICP deberían ser similares, ya que se desprende una molécula de cada propéptido por cada molécula de colágeno sintetizada, la sensibilidad de la determinación del PINP es significativamente superior a la del PICP en el estudio de la osteoporosis y otras enfermedades óseas [48].

Desde hace varios años, la técnica del PINP ha sido automatizada por electroquimioluminiscencia en los autoanalizadores Elecsys (Roche) e ISYS (ISD), lo que ha facilitado enormemente la posibilidad de su utilización en el laboratorio clínico.

En diversos estudios, se ha llegado a la conclusión de que la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina y el PINP eran los marcadores de formación más sensibles y específicos para el estudio de la osteoporosis postmenopáusica [48]. Debido a la existencia de una reacción cruzada entre el método de la fosfatasa alcalina ósea y la fosfatasa alcalina hepática, que hemos mencionado anteriormente, estos autores recomiendan la utilización del PINP como marcador más sensible y específico en el estudio y seguimiento de los tratamientos en esta patología.

1.4.2.2. Marcadores bioquímicos de resorción ósea

El osteoclasto realiza las funciones opuestas al osteoblasto. A continuación se enumeran las principales funciones que realiza el osteoclasto, así como los marcadores de resorción empleados en la actualidad para medir cada uno de estos procesos:

- Degradación del mineral óseo.
 - Calcio / Creatinina en orina: La anhidrasa carbónica, contribuye a la disolución del fosfato cálcico (hidroxiapatita), provocando una liberación de calcio y protones al medio. El calcio liberado pasa al líquido extracelular y es un índice indirecto de la tasa de destrucción del hueso.
- Liberación de enzimas.
 - Fosfatasa ácida tartrato resistente: El osteoclasto libera una serie de enzimas como la catepsina K, metaloproteinasas y la fosfatasa ácida tartrato resistente. Esta última enzima sirve como marcador bioquímico de resorción ósea en suero.

- Degradación de la matriz del hueso: durante la degradación del colágeno pasan a circular productos derivados de la rotura del mismo, como son:

- Aminoácidos como la hidroxiprolina, útil para la medida en orina.
- Puentes de piridinolina y desoxipiridinolina.
- Telopéptidos carboxiterminales del colágeno I, unidos por puentes de piridinolina (ICTP).
- Telopéptidos aminoterminal del colágeno I, unidos por puentes de piridinolina (NTX).
- Telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno tipo I (CTX).

Al igual que en el caso anterior, vamos a centrarnos en los marcadores de resorción ósea que utilizaremos en la parte clínica de esta tesis.

A. Telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa-1 del colágeno tipo I (crosslaps, CTX)

Se trata de un fragmento de ocho aminoácidos perteneciente a la zona telopeptídica C-terminal de una cadena alfa1 del colágeno I (Fig. 14).

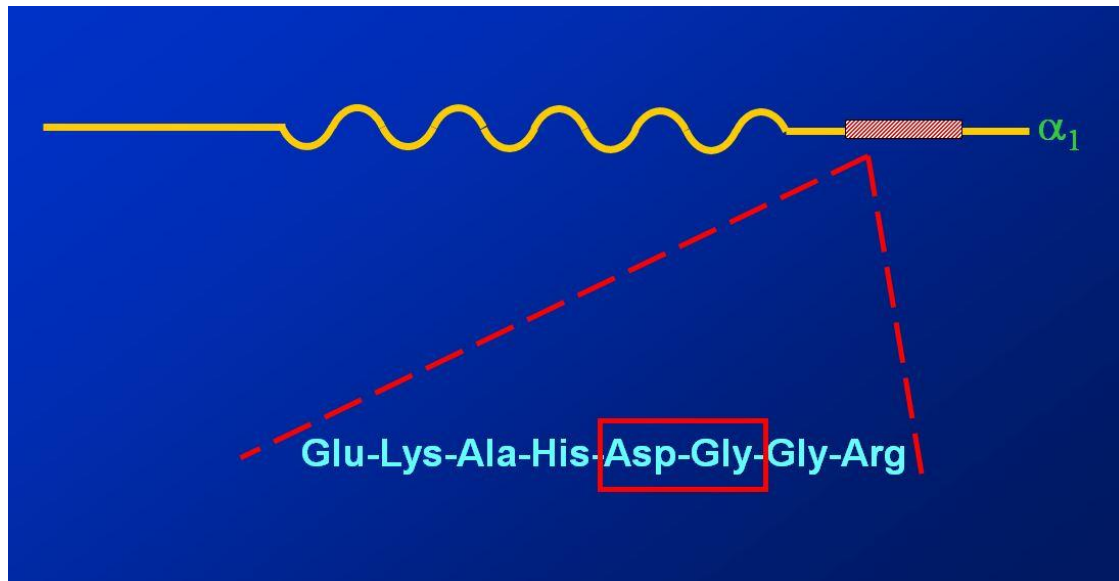


Figura 14.- El CTX o CrossLaps corresponde a un péptido de 8 aminoácidos perteneciente a la zona telopeptídica C-terminal de una cadena alfa1 de colágeno. La unión Asp-Gly es susceptible de experimentar una beta-isomerización (β -CTX).

Este péptido se elimina generalmente unido a un puente de piridinolina, ya que cuando el colágeno no se ha degradado todavía, el segundo aminoácido de esta secuencia está implicado en la formación de un puente piridinólico. Se denomina abreviadamente telopéptido carboxiterminal o CTX.

Se ha descubierto que el fragmento de CTX, es susceptible de isomerización. Dentro de su secuencia de 8 aminoácidos (EKAHDGGR), la unión DG es un lugar potencial de beta-isomerización [51]. De hecho, en el colágeno recién sintetizado el CTX tiene una estructura lineal (alfa-CTX), pero el grado de beta-isomerización (β -CTX) aumenta al aumentar la edad del colágeno óseo. En los adultos, la mayor proporción de CTX se encuentra en la forma beta. Por ello, cuando en el laboratorio nos referimos a la determinación de CTX, nos referimos implícitamente a β -CTX.

Hasta hace pocos años su determinación sólo se podía realizar por ELISA, pero ahora disponemos de una técnica automatizada por Roche en el aparato Elecsys para la determinación de este marcador en suero por electroquimioluminiscencia.

1.4.3. UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO

En patologías como la osteoporosis postmenopáusica los marcadores de remodelado óseo son tremendamente útiles. En primer lugar, asociados a la determinación de la densitometría para decidir, según el estado del remodelado y de la masa ósea, si es conveniente o no realizar un tratamiento a un determinado paciente [52-54].

En segundo lugar, los marcadores son ideales para el seguimiento del tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica [55,56]. El éxito o el fracaso de un determinado tratamiento (hormonal sustitutivo, bifosfonatos, calcitonina...) podrá ser valorado a los 2 o 3 meses de haber comenzado, antes de que sea posible detectar variaciones apreciables en la densitometría ósea, para lo que tiene que transcurrir al menos el plazo de 1 año [57].

Los marcadores de remodelado óseo resultan asimismo tremendamente útiles en el estudio de otras patologías en las que el remodelado óseo está muy afectado, como la enfermedad ósea de Paget, en la que se produce un aumento muy elevado tanto de la formación ósea como de la resorción. En general, los marcadores estarán indicados en el seguimiento de cualquier patología en que se produzca una alteración del remodelado, como ocurre en la osteodistrofia renal.

Un caso especialmente interesante lo constituye la presencia de metástasis óseas. Como ya se ha explicado previamente, las metástasis óseas pueden ser de tipo lítico o blástico con respecto al hueso circundante. Al aumentar la actividad osteoblástica u osteoclástica, el organismo trata de compensar y se produce el fenómeno de “acoplamiento”, aumentando también la actividad osteoclástica u osteoblástica respectivamente. Debido a ello, los pacientes con metástasis óseas presentan un elevado grado de remodelado óseo, si se comparan con individuos sanos. Así pues, junto con

lesiones osteolíticas existen también áreas con un aumento concomitante de lesiones osteoscleróticas por un aumento del componente osteoblástico. Este espectro no resulta sorprendente, ya que la formación y resorción son procesos acoplados dentro del ciclo del remodelado óseo.

Dado que los marcadores bioquímicos de remodelado óseo han demostrado ser indicadores sensibles y específicos (en diferente grado) del grado de formación y resorción ósea, es lógico pensar que pueden ser herramientas útiles para cuantificar el grado de remodelado óseo en presencia de metástasis óseas tanto en condiciones basales como tras el tratamiento con bifosfonatos como el ácido zoledrónico [58-60]. Además, algunas metástasis óseas, como las asociadas al CCR, no son fácilmente detectadas, debido a su patrón lítico característico. La gammagrafía ósea es capaz de detectar la actividad formadora con mayor facilidad que la resortiva, lo que produce que, en ocasiones, las metástasis líticas no sean detectadas de forma temprana [61]. La posibilidad de establecer un diagnóstico precoz mediante la determinación analítica de estos marcadores tendría una gran importancia clínica.

Diferentes estudios de investigación clínica han sugerido que los niveles de estos marcadores se correlacionan con la presencia, extensión y pronóstico de las metástasis óseas. El análisis retrospectivo de tres amplios estudios aleatorizados fase III en pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y otros tumores sólidos, ha demostrado evidencias del valor pronóstico de los marcadores óseos, incluyendo eventos relacionados con el esqueleto, progresión de la enfermedad y muerte [62-65]. También se ha sugerido que la reducción a nivel de remodelado óseo puede retrasar la propia enfermedad y mejorar la supervivencia de los pacientes [38,66,67].

Es necesario tener marcadores predictivos de la existencia de metástasis óseas, así como herramientas para el seguimiento de los tratamientos. Posiblemente, los

marcadores bioquímicos de remodelado óseo puedan serlo. Por otra parte, es probable que la sensibilidad y la especificidad de todos los marcadores no sea la misma con respecto a los distintos tipos de metástasis: blásticas o líticas. Sería necesario hacer más estudios al respecto. También sería de gran ayuda estudiar la posible relación entre las variaciones del nivel de los marcadores de remodelado óseo y la proporción con el número y tamaño de las metástasis.

Hasta el momento, no existen estudios sistemáticos que permitan dilucidar la importancia de los marcadores bioquímicos así como su correlación con la progresión metastásica. Los estudios realizados en humanos presentan la dificultad añadida de la diferente situación de los pacientes al tratar de realizar estudios estadísticos: edad, sexo, condiciones basales de salud [68]. Su consecución sería de gran importancia clínica pues permitiría sentar las bases para una correcta interpretación de los marcadores bioquímicos en el contexto de la progresión metastásica ósea. Esta progresión es dependiente de cada tipo de tumor, así como de las características fisiopatológicas de cada uno de ellos y del grado de osteolisis que produzcan. El tema es de gran importancia clínica tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del desarrollo de las metástasis óseas.

1.5. COMENTARIOS FINALES A LA INTRODUCCIÓN

El esqueleto es el tercer lugar en frecuencia de aparición de metástasis, tras el pulmón y el hígado. En algunos casos, es el único lugar donde aparecen las metástasis de determinados tumores sólidos. El 80% de los pacientes con tumores malignos en estadio avanzado desarrollarán metástasis óseas.

Un tercio de los pacientes con carcinoma de células renales presentan metástasis óseas al diagnóstico y otro tercio las desarrollarán a lo largo del seguimiento, aún a pesar de la realización de la nefrectomía, lo cual indica que la mayoría de los pacientes con CCR desarrollarán metástasis óseas en algún momento de su evolución. Asimismo, se estima que el 40% de los pacientes con cáncer de vejiga avanzado presentan metástasis óseas.

Tras el diagnóstico de las metástasis óseas, la supervivencia media de los pacientes con CCR es de 12 meses y de los pacientes con CV, de 6 a 9 meses. Las metástasis óseas están asociadas a la aparición de eventos relacionados con el esqueleto (EREs) en un alto porcentaje de los pacientes: fracturas patológicas, compresión medular, dolor óseo severo, hipercalcemia. Los EREs disminuyen de forma importante la calidad de vida de los pacientes, por lo que un adecuado tratamiento oncológico debe incluir el cuidado y la preservación de su salud ósea.

El balance entre la resorción y la formación ósea es fundamental para el mantenimiento del metabolismo óseo. Este equilibrio es alterado por la aparición de las metástasis óseas, que pueden producir tanto un aumento de la resorción como un aumento de la formación del hueso, debido al fenómeno de acoplamiento, que realiza un intento de compensación. Las metástasis en el CCR y el CV son característicamente líticas, pero debido a este fenómeno compensador de acoplamiento, no sólo se

encontrará aumentada la resorción ósea, sino también la formación. Este metabolismo óseo alterado se verá reflejado en la determinación de los marcadores de remodelado óseo. Diversos estudios han demostrado que algunos MRO pueden alertar de la existencia de metástasis óseas, pero su correlación con la situación clínica de los pacientes es contradictoria en los diferentes estudios realizados.

Diferentes trabajos han demostrado que los tratamientos antirresortivos con bifosfonatos y denosumab pueden reducir los EREs secundarios a las metástasis óseas, por lo que están especialmente indicados ante la aparición de éstas. Tanto el ácido zoledrónico como el denosumab han demostrado su eficacia disminuyendo la actividad del tumor a nivel del hueso, así como previniendo la aparición de los diferentes EREs, en una variedad de tumores sólidos, como los cánceres de mama, próstata y pulmón. Sin embargo, la evidencia científica en el carcinoma de células renales es muy contradictoria y, en el cáncer de vejiga, prácticamente inexistente.

Resulta de extraordinario interés para el clínico el conocer cuál será la evolución de los pacientes con carcinoma de células renales o cáncer de vejiga con metástasis óseas y pensamos que los marcadores de remodelado óseo pueden ser importantes en este sentido.

Todo ello nos ha llevado a proponer los objetivos de esta tesis.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Analizar los valores basales de los marcadores de remodelado óseo de formación (fosfatasa alcalina ósea y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I) y de resorción (isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I), en una población de pacientes con carcinoma de células renales y cáncer de vejiga con metástasis óseas.

2.2. Estudiar la variación de los niveles de los marcadores de remodelado óseo de formación (fosfatasa alcalina ósea y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I) y de resorción (isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I), en una población de pacientes con carcinoma de células renales y cáncer de vejiga con metástasis óseas, tras tratamiento con ácido zoledrónico (una inyección de 4mg cada 3-4 semanas), a los 3, 6, 9, 12, 15 y 18 meses de iniciar el tratamiento.

2.3. Determinar la relación de estos marcadores de remodelado óseo, tanto entre los valores basales como de su variación tras el tratamiento con ácido zoledrónico, con la evolución clínica de los pacientes, en términos de mortalidad, progresión de la enfermedad y aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto, en este grupo de enfermos con carcinoma de células renales y cáncer de vejiga con metástasis óseas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Los pacientes analizados pertenecen al subgrupo de pacientes con cáncer de vejiga y carcinoma renal del estudio TUGAMO. Este estudio (Tumores UroGenitales Avanzados y Marcadores Óseos) se realizó a nivel nacional durante los años 2008 a 2011. Se trata de un estudio multicéntrico de ámbito nacional, prospectivo y observacional en pacientes con tumores urogenitales con metástasis óseas, incluyéndose pacientes con cáncer de próstata (CP), cáncer de vejiga (CV) y carcinoma de células renales (CCR). Se reclutaron un total de 168 pacientes, de los cuáles 95 padecían CP, 39 CCR y 34 CV.

En esta tesis doctoral se analizan los datos relativos a los pacientes con CV y CCR.

3.1.1. PACIENTES

Al comienzo del estudio, se establecieron los siguientes criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con edad ≥ 18 años de ambos sexos. Se excluyeron los pacientes con edad inferior a 18 años y no se excluyeron los pacientes con edad no especificada.
- Pacientes diagnosticados histológicamente de alguno de los cánceres en estudio, con metástasis óseas confirmadas tras gammagrafía.

- Pacientes en los que estuviese previsto recibir tratamiento con bifosfonatos para las metástasis óseas.
- Pacientes con una esperanza de vida superior a los 6 meses. No evaluable, por lo que no se tuvo en cuenta para la decisión de paciente valorable.
- Pacientes que otorguen su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con patologías concomitantes que puedan interferir en la evaluación de los marcadores óseos como: desórdenes metabólicos óseos, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, desequilibrios tiroideos, absorción intestinal alterada, función renal o hepática alterada significativamente.
- Pacientes que hubieran recibido bifosfonatos durante los 6 meses anteriores a la inclusión en el estudio.
- Pacientes que presenten trastornos dentales actuales y activos, incluyendo infección dental maxilar o de mandíbula; hueso expuesto en la boca; y diagnóstico actual o previo de osteonecrosis de mandíbula.
- Cualquier situación o estado del paciente que, a juicio del investigador, desaconseje su participación en el estudio.

Se reclutaron 45 pacientes con CCR y 41 con CV, de los cuáles, 39 y 34 pacientes resultaron valorables, respectivamente. Los pacientes procedían de 25 hospitales españoles.

Todos los pacientes valorables cumplían los criterios de selección establecidos. La tabla 4 muestra las características basales de los pacientes con CV y CCR al comienzo del estudio.

Características basales	CCR (n=39)	CV (n=34)
Edad media (años)	65.1 (43-82)	64.4 (44-77)
Sexo (%)		
Hombres	69.2	85.3
Mujeres	30.8	14.7
Estado funcional ECOG (%)		
0	21.1	18.8
1	47.4	40.6
2	21.1	28.1
3	10.5	9.4
4	0	3.1
Estadío TNM (%)		
I	0	6.7
II	5.7	16.7
III	34.3	6.7
IV	60	70
Cirugía previa (%)	87.2	85.3
Tiempo medio desde el diagnóstico del tumor hasta su inclusión en el estudio (meses)	23.5 (0.2-140.2)	13.1 (0.4-96.9)
Tiempo medio desde el diagnóstico de las metástasis óseas (meses)	6.2 (0-59.1)	2.4 (0-34.6)
Sintomatología al diagnóstico de las metástasis óseas (%)		
Hematuria	17.9	55.9
Dolor	51.3	50
Otros	35.9	23.5
Metástasis (%)	74.4	73.5
Hueso	66.7	73.5
Pulmón	33.3	8.8
Hígado	7.7	17.6
Otras	23.1	20.6
Metástasis óseas (%)		
Única	35.9	21.2
Múltiple	64.1	78.8
EREs previos (%)	56.4	50
Dolor severo	71.8	44.1
Fractura patológica	17.9	5.9
Compresión de la médula espinal	12.8	5.9
Necesidad de radioterapia	41	23.5
Necesidad de cirugía	20.5	5.9
Hipercalcemia	5.1	0
Patología concomitante (%)	12.8	23.5
Tratamientos concomitantes (%)	15.4	20.6

Tratamiento analgésico (%)	84.6	94.1
AINEs	46.2	70.6
Corticoides	7.7	11.8
Opiáceos	56.4	61.8
Otros	12.8	17.6
Tratamiento antineoplásico (%)		
Quimioterapia	5.1	29.4
Antiangiogénicos	61.5	2.9
Inhibidores mTOR	20.5	0
Radioterapia (%)	30.8	32.4
Tratamiento con ácido zoledrónico (%)		
Cada 3 semanas	13.2	33.3
Cada 4 semanas	86.8	63.6
Clasificación de Motzer (%)		-
Riesgo Favorable	0	
Riesgo Intermedio	41	
Riesgo Desfavorable	59	

Tabla 4.- Características basales de los pacientes con cáncer de vejiga y carcinoma de células renales.

En todos los pacientes se determinó edad, sexo, estado funcional ECOG, clasificación TNM, sintomatología, metástasis óseas o viscerales, EREs previos, tiempo de evolución, enfermedades y tratamientos concomitantes y tratamientos recibidos previamente al estudio. En el CCR, además, se estratificaron los pacientes según la Clasificación de Motzer [11], en función de diversos datos analíticos (niveles séricos de hemoglobina, calcio corregido y lactato deshidrogenasa) y clínicos (estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento). Esta clasificación tiene implicación pronóstica reconocida en la evolución del CCR.

Este estudio fue aprobado por el comité ético de la Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció del Hospital Clínic de Barcelona.

3.2. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Todos los pacientes recibieron tratamiento con ácido zoledrónico desde el inicio del estudio, 4mg por vía intravenosa, cada 3-4 semanas, como parte de su tratamiento oncológico estándar para las metástasis óseas. De acuerdo al criterio clínico, los pacientes podían recibir otros tratamientos simultáneamente, como radioterapia, quimioterapia, cirugía, etc.

Se analizaron los datos analíticos y clínicos desde la visita basal (visita 0, v_0 , anterior al inicio del tratamiento), hasta los 18 meses, realizándose visitas trimestrales. En todas las visitas se analizaron los niveles de los marcadores de formación ósea (la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO) y el propéptido aminoterminal del procólgeno tipo I (PINP)) y del marcador de resorción ósea (isoforma β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (β -CTX)), así como los datos de progresión de la enfermedad, la aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto (ERE) y los fallecimientos.

La progresión clínica se evaluó a través de un examen físico y la evolución de la gammagrafía y del estado funcional ECOG, que valora la capacidad funcional para las actividades de la vida diaria del paciente. Se incluyeron como eventos relacionados con el esqueleto la aparición de fracturas patológicas, dolor óseo severo que precisara tratamiento (medicación analgésica, radioterapia o cirugía), hipercalcemia maligna y compresión medular.

Se estableció un periodo de seguimiento inicial de 24 meses, pero este periodo se redujo hasta los 18 meses, al detectar un elevado número de pacientes que finalizaron el estudio a los 18 meses o antes, principalmente por fallecimiento, y al observar que la reducción o normalización de los MRO se mantenía estable durante los primeros meses,

lo cual permitía predecir la estabilidad en los meses posteriores, con lo que no se prolongó el tiempo de seguimiento hasta los 24 meses.

3.3. MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO ANALIZADOS

Todos los marcadores de remodelación ósea se determinaron en el suero de los pacientes. La sangre fue extraída entre las 9 y las 11 de la mañana, después de un ayuno de 12 horas. Tras la centrifugación a 3.500 rpm durante 10 minutos, el suero fue separado en alícuotas y conservado a -80°C hasta el momento de la determinación analítica.

3.3.1. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE FORMACIÓN ÓSEA

3.3.1.1. Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO)

Se realizó su determinación mediante ELISA (Ostase BAP, IDS Ltd, Reino Unido). Se trata de un ensayo inmunoenzimático con anticuerpos monoclonales en una fase sólida (figura 15). Se hacen reaccionar muestras de suero que contienen FAO con una disolución que contiene un anticuerpo monoclonal específico para FAO marcado con biotina. La reacción tiene lugar en tiras de pocillos de plástico (fase sólida) recubiertas por estreptavidina y contenidas en un marco de plástico. Tras la formación de un complejo de la fase sólida anticuerpo de captura/FAO, se lava la microplaca para eliminar la FAO no fijada y seguidamente se incuba con un sustrato enzimático. La cantidad de recambio del sustrato se determina colorimétricamente midiendo la absorbancia de la reacción interrumpida a 405nm en un lector de microplacas. La absorbancia es proporcional a la concentración de FAO presente en la muestra problema. El cálculo de la concentración de FAO se basa en la realización de pruebas concurrentes de calibradores de FAO y del calibrador cero (diluyente).

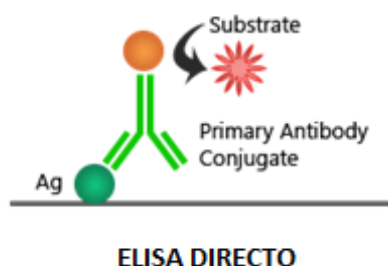


Figura 15.- Prueba de ELISA para la detección de fosfatasa alcalina ósea.

La sensibilidad de la prueba es de 0.7 ng/ml y los coeficientes de variación intra e interanálisis son menores de 4.5% y 6.4% respectivamente. Los valores normales para un adulto sano son ≤ 15 ng/ml.

3.3.1.2. Propéptido aminoterminal del procolágeno I (PINP)

Se determinó mediante el electroquimioluminiscencia (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Alemania). Se trata de una técnica sándwich, en la que se realiza una primera incubación con la muestra de suero y un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-PINP. Posteriormente, se añade otro anticuerpo monoclonal anti-PINP marcado con un quelato de rutenio, de modo que se forma un complejo sándwich, con el PINP en el centro. El complejo, debido a la existencia de partículas cubiertas de estreptavidina, se fija a la fase sólida del pocillo por interacción de la biotina y la estreptavidina. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente, cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo que hay introducido en el analizador (figura 16).

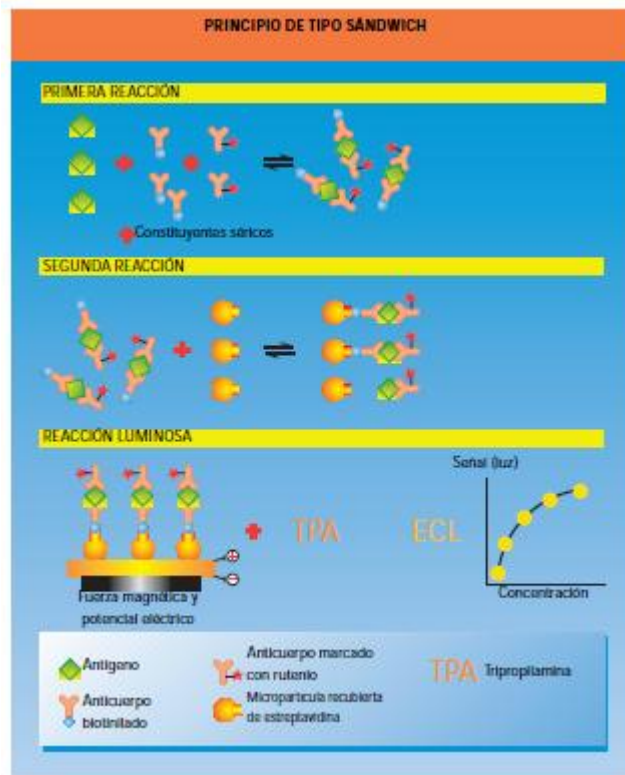


Figura 16.- Electroquimioluminiscencia mediante reacción tipo sandwich.

La sensibilidad de la prueba es de 5 ng/ml y los coeficientes de variación intra e interanálisis son de <2.9% y <3.7%, respectivamente. El rango de normalidad de este parámetro para un adulto sano es 10.4 – 62 ng/ml.

3.3.2. MARCADOR BIOQUÍMICO DE RESORCIÓN ÓSEA

3.3.2.1. Isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (β -CTX)

Se determinó mediante electroquimioluminiscencia (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Alemania). Se trata de la misma técnica sándwich descrita en el apartado anterior, en la que se realiza una primera incubación con la muestra de suero y un anticuerpo biotinilado monoclonal anti- β -CTX. Posteriormente, se añade otro anticuerpo monoclonal anti- β -CTX marcado con un quelato de rutenio, de modo que se forma un complejo sándwich, con el β -CTX en el centro. El resto de la reacción es igual a la realizada con el PINP y descrita previamente.

La sensibilidad de la prueba es de 0.07 ng/ml y los coeficientes de variación intra e interanálisis son de <4.6% y <4.7%, respectivamente. El rango de normalidad de este parámetro para un adulto sano es 0.064-0.548 ng/ml.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las características sociodemográficas, clínicas y analíticas, se calcularon la media, la desviación estándar y el rango en el caso de variables cuantitativas, y las frecuencias absolutas y relativas en el caso de variables cualitativas.

Para estudiar la evolución de los MRO se evaluaron los cambios absolutos y relativos en cada visita con respecto a la situación basal. Los cambios absolutos fueron descritos mediante la media y la desviación estándar, y los relativos mediante la media geométrica y su intervalo de confianza al 95%. La significación estadística de los cambios se evaluó mediante la prueba de la t de Student para muestras dependientes, aplicándose la transformación logarítmica en el caso de los cambios relativos. Para analizar la evolución de los marcadores de recambio óseo a lo largo del tiempo, se utilizó el test de Wilcoxon para datos apareados. Para analizar la normalización de los valores, se determinó el test de McNemar para datos apareados. Se evaluó la correlación entre los tres marcadores en cada visita. Para ello se calculó el coeficiente de correlación de Spearman.

Con el fin de determinar la capacidad de los MRO para predecir la evolución de los pacientes en términos de progresión, aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto (ERE) y mortalidad, se estimaron las curvas de características operativas para el receptor (ROC) y se calcularon los valores del área bajo la curva. Las variables consideradas fueron los valores basales de los MRO y los cambios relativos en la visita 1 con respecto a la situación basal.

Mediante estas curvas ROC se determinaron también los puntos óptimos de corte del valor de cada MRO, en el que su sensibilidad, especificidad, valor predictivo

positivo y valor predictivo negativo serían máximos. Estos puntos podrían servir como punto de corte para la predicción.

Se estimaron las curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para evaluar la asociación de los MRO con la evolución de los pacientes, en términos de progresión, aparición de nuevos EREs y supervivencia. Estas curvas se realizaron según diversas categorizaciones de los valores que presentaban los marcadores inicialmente y durante el seguimiento y se valoraron mediante la prueba log-rank. Estas categorizaciones fueron:

- Valores normales o patológicos en la visita basal.
- Valores en la visita basal por encima o por debajo del punto obtenido como óptimo en la curva ROC.
- Cambios relativos entre la primera visita y la basal, por encima y por debajo del punto obtenido como óptimo en la curva ROC.
- De los pacientes con valores patológicos en la situación basal, aquéllos que normalizan o no los valores en la visita 1.

Se cuantificó el grado de asociación entre los MRO y la evolución de los pacientes (progresión, ERE o muerte) mediante modelos de regresión de Cox. Los resultados de los modelos de regresión se resumieron mediante la hazard ratio, su intervalo de confianza al 95% y el valor p obtenido a través del test de razón de verosimilitudes. Para la estimación de estos modelos se utilizaron los valores de los MRO agrupados de acuerdo con las categorizaciones anteriormente descritas.

En todos los contrastes de hipótesis se utilizó un nivel de significación estadístico de 0.05.

Para los análisis estadísticos se utilizaron los programas estadísticos STATA versión 10.0 y R versión 13.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES Y METÁSTASIS ÓSEAS TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

4.1.1. EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES DE RECAMBIO ÓSEO EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES Y METÁSTASIS ÓSEAS TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

4.1.1.1. Evolución de los marcadores de remodelado óseo durante el estudio

En las siguientes figuras (17, 18 y 19) se muestra la evolución de los marcadores de remodelado óseo (β -CTX, FAO y PINP) en los pacientes estudiados. Los valores medios que se muestran en estas figuras reflejan los datos recogidos de los pacientes valorables en cada visita (visita 0: 39 pacientes, visita 1: 30 pacientes, visita 2: 24 pacientes, visita 3: 18 pacientes, visita 4: 14 pacientes, visita 5: 13 pacientes, visita 6: 10 pacientes).

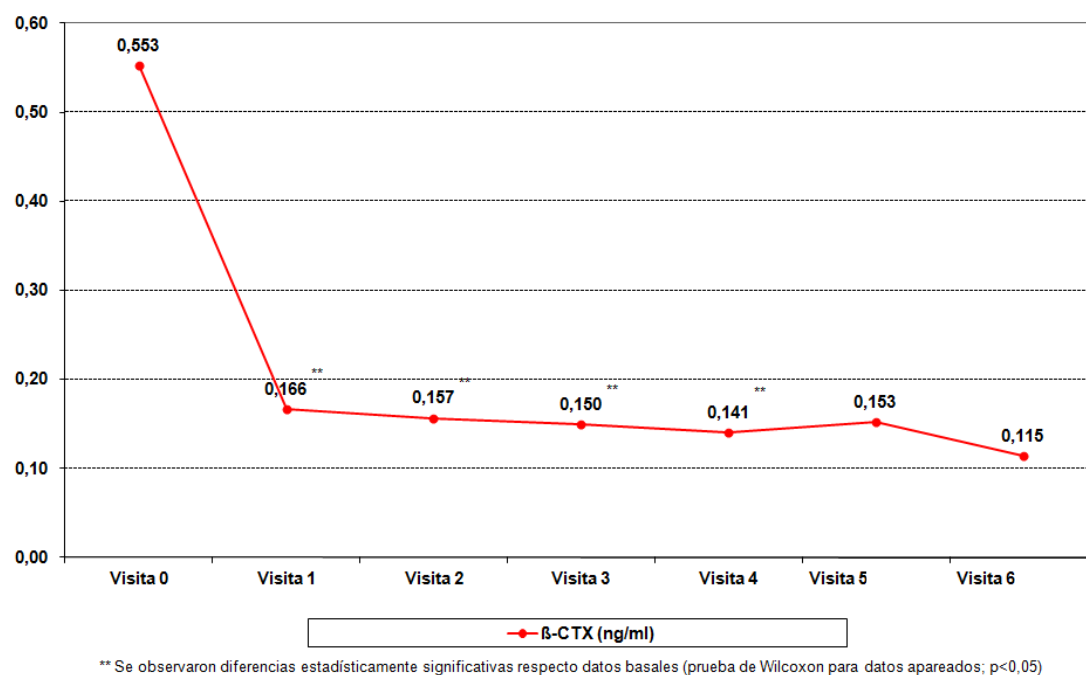


Figura 17.- Evolución de los valores medios de β -CTX en los pacientes con carcinoma de células renales.

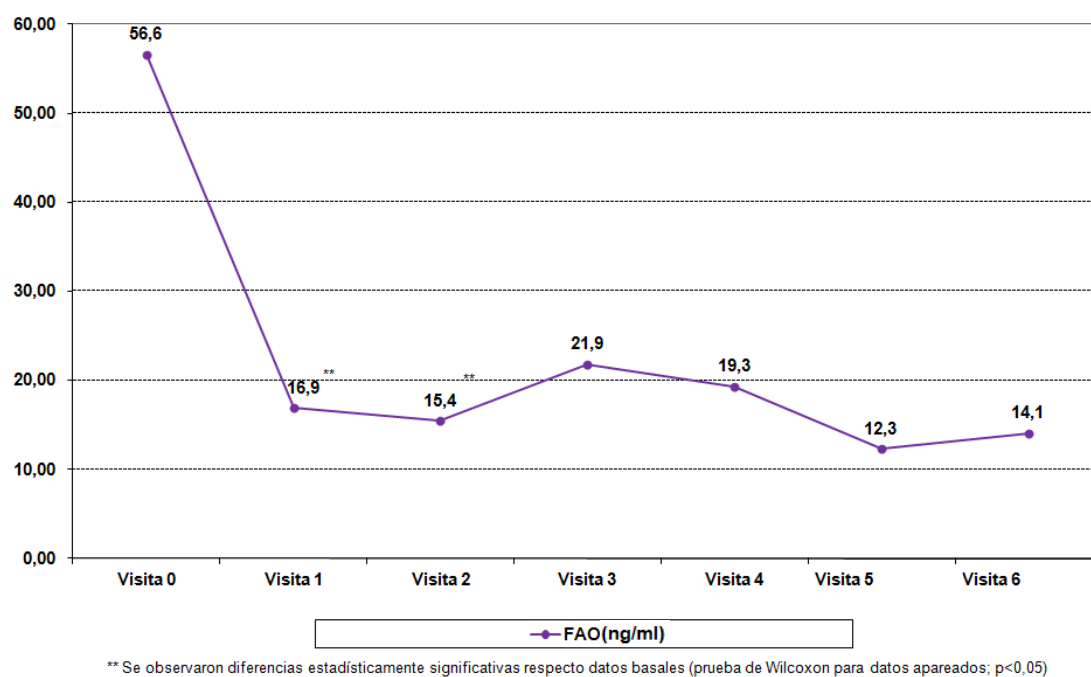


Figura 18.- Evolución de los valores medios de FAO en los pacientes con carcinoma de células renales.

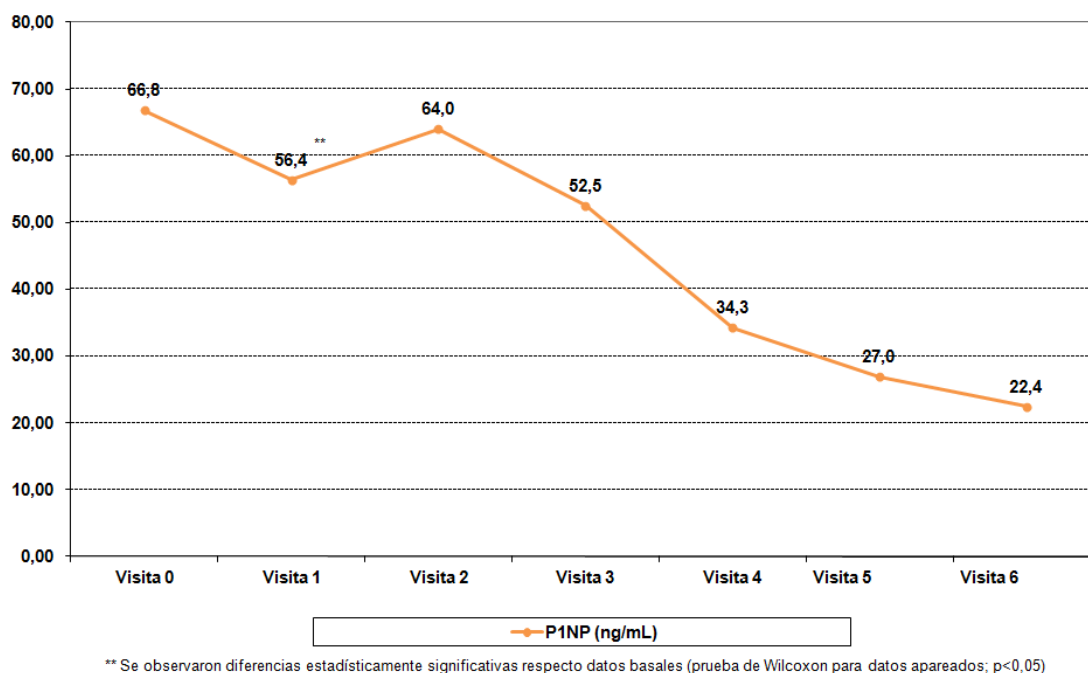


Figura 19.- Evolución de los valores medios de PINP en los pacientes con carcinoma de células renales.

Todos los MRO presentaron una disminución en sus niveles estadísticamente significativa en la primera visita respecto a la situación basal ($p < 0,01$, Test de Wilcoxon para muestras apareadas), que se mantuvo en casi todas las visitas para los valores de β -CTX. Existe una buena correlación entre todos los MRO durante las dos primeras visitas del seguimiento, relacionada probablemente con la respuesta al tratamiento.

4.1.1.2. Normalización de los marcadores de remodelado óseo durante el estudio

Las siguientes figuras (20, 21 y 22) muestran la normalización de los valores de los MRO de los pacientes estudiados a lo largo del tiempo. Se muestran los valores normales y patológicos de cada MRO en cada visita, a lo largo del estudio.

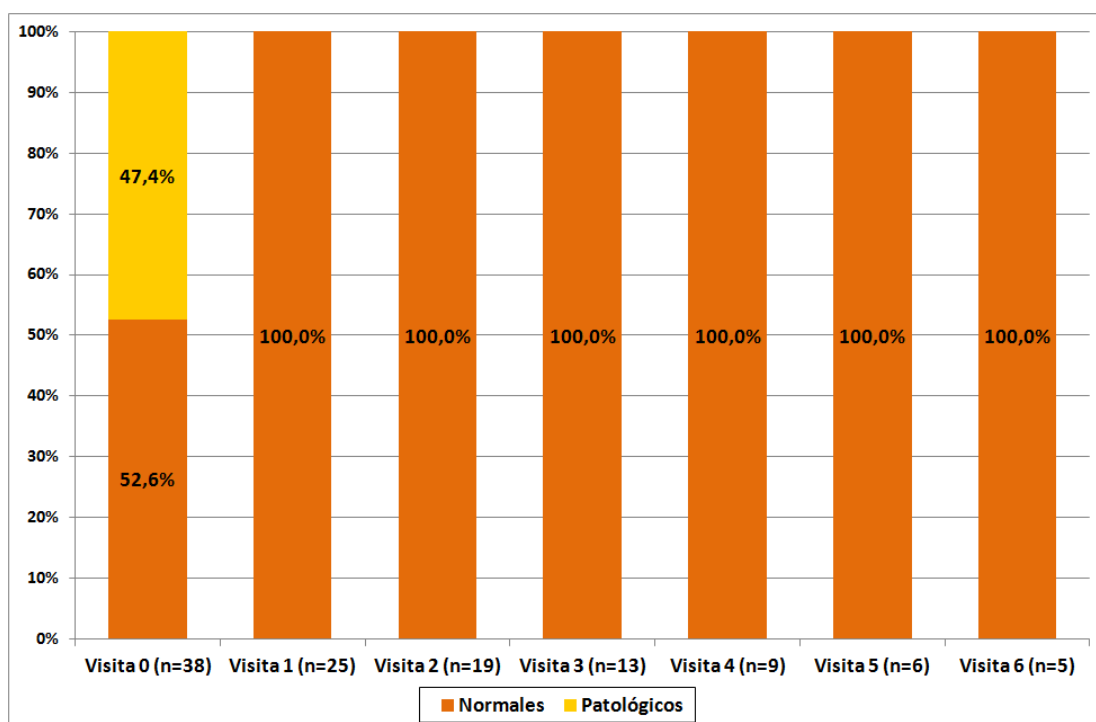


Figura 20.- Normalización de los valores medios de β -CTX en los pacientes con carcinoma de células renales.

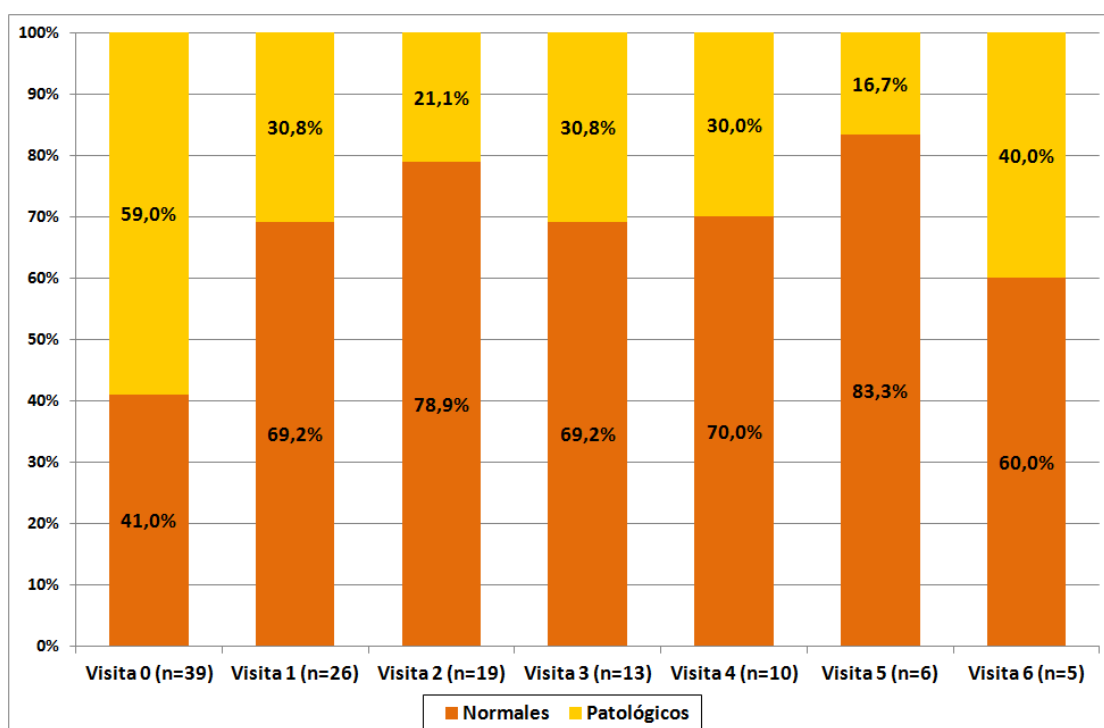


Figura 21.- Normalización de los valores medios de FAO en los pacientes con carcinoma de células renales.

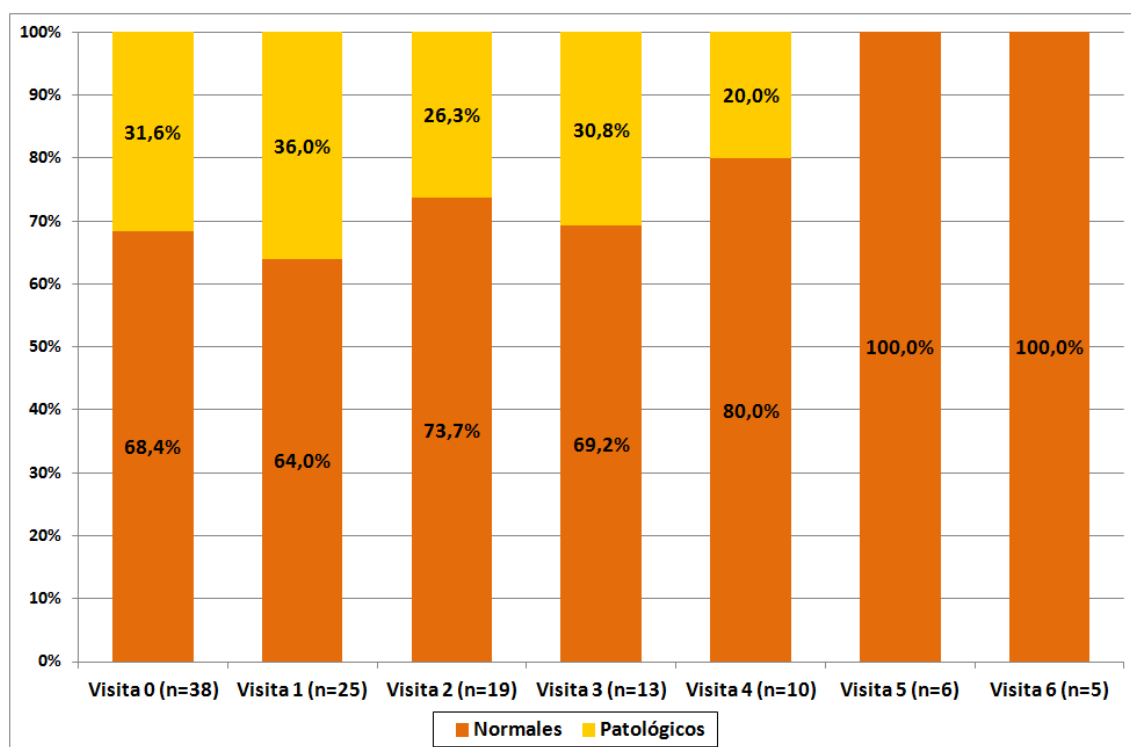


Figura 22.- Normalización de los valores medios de PINP en los pacientes con carcinoma de células renales.

Se evaluó el cambio relativo entre las distintas visitas con respecto a la visita basal para los tres MRO, en términos de normalidad o nivel patológico. Según muestra la figura 20, todos los pacientes con β -CTX alterada en la visita basal se normalizaron en la siguiente visita ($p < 0.01$, test de McNemar). Todos los pacientes mantuvieron niveles normales durante el seguimiento.

Respecto a FAO (figura 21), un 35% de pacientes con cifras elevadas en la visita basal las normalizó en la visita 1, y ninguno empeoró sus niveles a partir de este momento ($p < 0.05$, test de McNemar), aunque un 30% de los pacientes aún presentaban valores patológicos.

En la figura 22 se muestran los cambios en PINP respecto a la visita basal, mejorando o empeorando, pero ninguno de estos cambios demostró ser estadísticamente significativo al analizarlos, debido al escaso número de pacientes analizados.

4.1.2. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES Y METÁSTASIS ÓSEAS TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

4.1.2.1. Supervivencia de los pacientes con carcinoma de células renales

Se reclutaron 45 pacientes en 25 centros hospitalarios, de los cuales, 39 fueron válidos para el estudio. La supervivencia global de los pacientes, definida como el tiempo entre el inicio del tratamiento con ácido zoledrónico y el fallecimiento, fue de tan sólo 10 meses de mediana (IC95%: 2.4-17.5). Sólo 10 pacientes finalizaron el estudio, produciéndose las pérdidas por fallecimiento (21), criterios clínicos (5), pérdida de seguimiento (1) y otros (2).

En la figura 23 se muestra la curva de supervivencia de los pacientes estudiados.

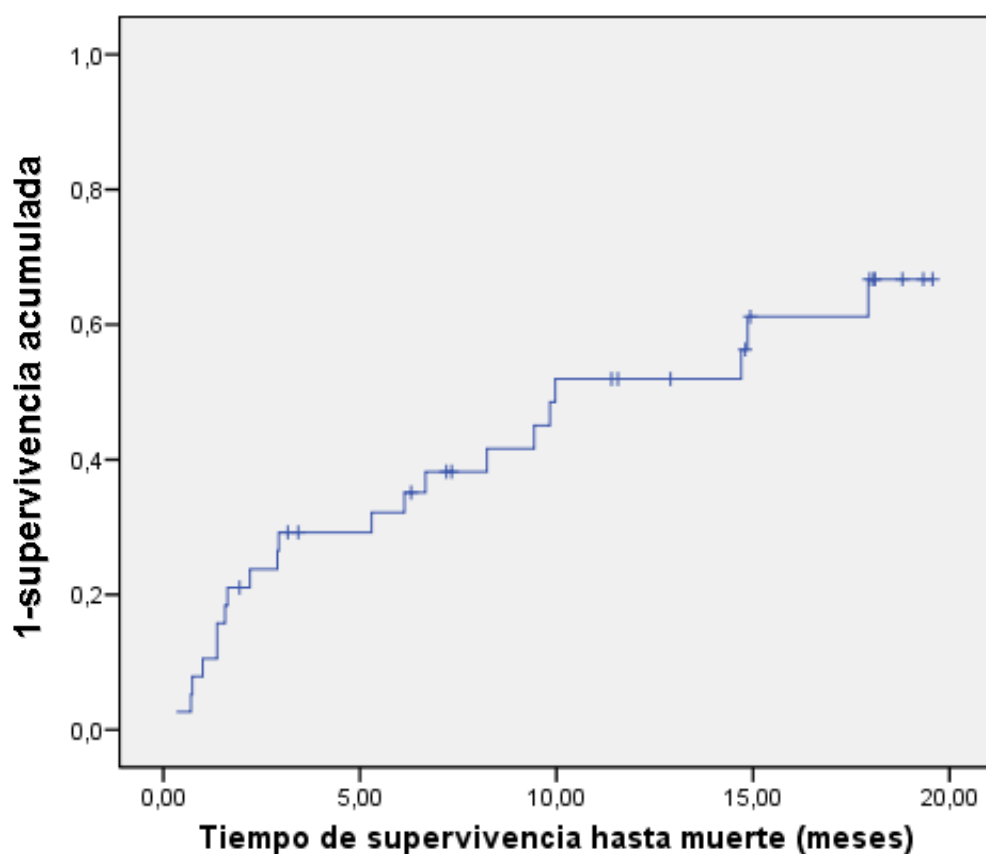


Figura 23.- Tiempo de supervivencia de los 39 pacientes con carcinoma de células renales.

4.1.2.2. Estado funcional ECOG de los pacientes con carcinoma de células renales

En la figura 24 se muestra la evolución del estado funcional ECOG durante el seguimiento. Como puede observarse, la mayoría de los pacientes presentaban un estado ECOG entre 0 y 2.

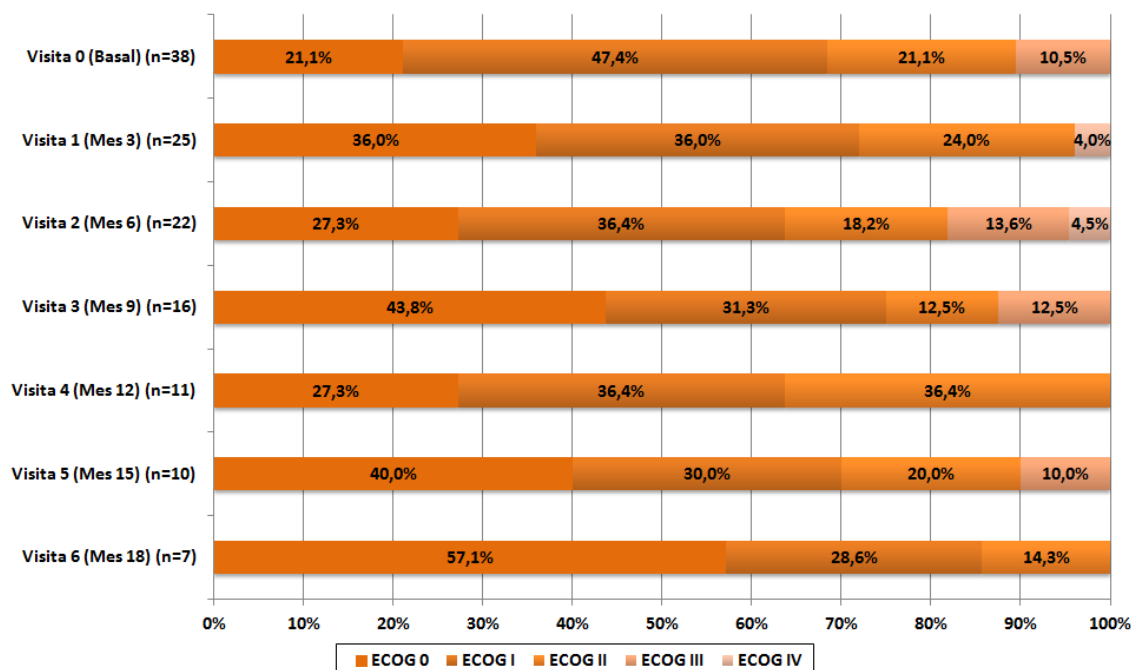


Figura 24.- Evolución del estado funcional ECOG de los pacientes con carcinoma de células renales.

4.1.2.3. Aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con carcinoma de células renales

El 56,4% de los pacientes habían presentado al menos un ERE antes de su inclusión en el estudio. Durante éste, el 35,9% de los pacientes volvieron a presentar un nuevo ERE, siendo el más frecuente el dolor severo (23,1%). En la visita 1, se observó aparición de nuevos EREs en un 16,1% de los pacientes; en la visita 2, en un 33,3%; en la visita 3 en un 11,1%; en la visita 4 en un 30,8%; en la visita 5 en un 36,4% y en la visita 6 en un 14,3%.

De los 17 pacientes sin EREs previos, un 23,5% sufrieron un ERE a lo largo del estudio. De los 22 pacientes con EREs previos, un 45,5% sufrieron un nuevo ERE a lo

largo del estudio. Haber presentado un ERE previamente no supuso un aumento en la incidencia de nuevos EREs (prueba de Chi-Cuadrado, $p=0.157$).

El tiempo medio de aparición del nuevo ERE fue de 12 meses (IC95%: 7.9-16.1). En los pacientes que no habían tenido un ERE previo, la mediana fue de 9 meses, y en los que sí lo habían presentado, de 12 meses.

La figura 25 muestra el tiempo transcurrido hasta la aparición de un nuevo ERE en los pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas, tratados con ácido zoledrónico.

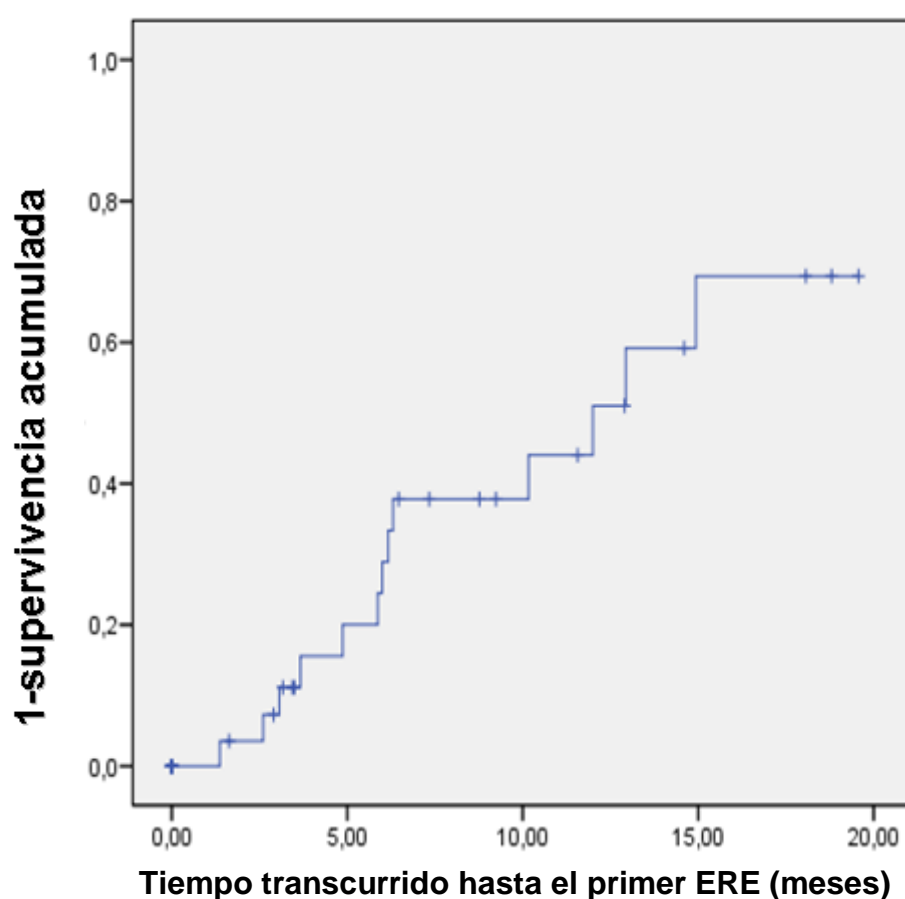


Figura 25.- Tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento relacionado con el esqueleto en los pacientes con carcinoma de células renales.

4.1.2.4. Evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes con carcinoma de células renales

Los tratamientos para el cáncer de riñón más frecuentes fueron los antiangiogénicos (61,5%). Durante el estudio, se realizó Nefrectomía radical a tres pacientes de los cinco que no habían sido intervenidos previamente a la inclusión en el estudio.

Al evaluar la respuesta al tratamiento en cada visita de los pacientes que continuaban en estudio, la mayoría presentaba enfermedad estable.

En cuanto a la evolución de las metástasis óseas, sólo se realizó gammagrafía en la visita 2 (mes 6) a 12 pacientes y en la visita 4 (mes 12) a 4 pacientes. De estos pacientes, el 42,7% y el 50%, respectivamente, mostraron progresión de la enfermedad ósea.

El 100% de los pacientes tomaba ácido zoledrónico para las metástasis óseas. Muchos de ellos tomaban también otros tratamientos para el dolor producido por las metástasis.

La figura 26 muestra la evolución de la proporción de pacientes que recibieron cada tipo de tratamiento para el dolor en cada una de las visitas, a lo largo del estudio.

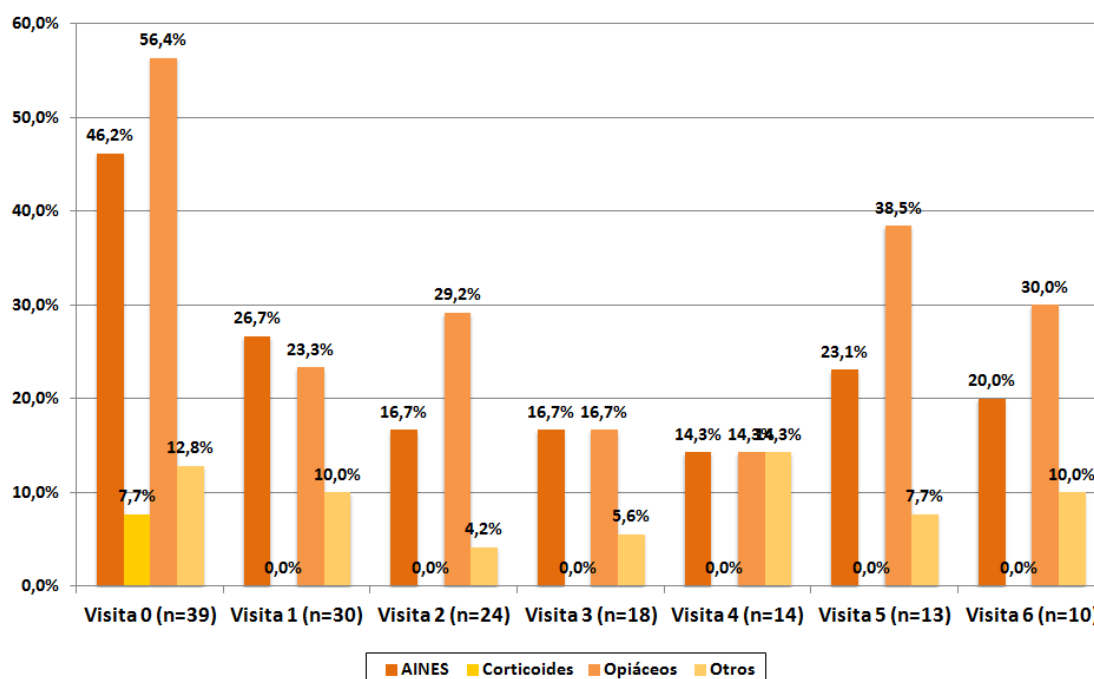


Figura 26.- Evolución del tratamiento administrado para el dolor en los pacientes con carcinoma de células renales.

4.1.3. CAPACIDAD DE LOS MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO PARA PREDECIR LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES Y METÁSTASIS ÓSEAS TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

A continuación, presentamos las curvas ROC realizadas con objeto de estudiar la capacidad predictiva de los MRO respecto a mortalidad, aparición de EREs y progresión de la enfermedad.

4.1.3.1. Curvas ROC para el análisis de la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales

Presentamos las curvas ROC realizadas para analizar la capacidad predictiva de los marcadores respecto a la mortalidad de los pacientes con CCR y metástasis óseas, tras tratamiento con AZ. Con estas curvas ROC obtendremos los puntos de corte que maximizan la sensibilidad y especificidad de cada MRO para predecir la evolución clínica de los pacientes.

A. Curvas ROC realizadas según los valores basales de los MRO para el análisis de la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales

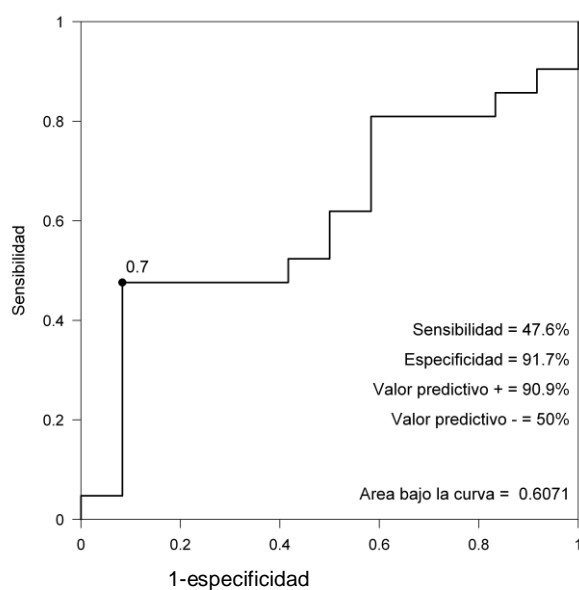


Figura 27.- Curva ROC según los valores basales de β -CTX para mortalidad en el carcinoma de células renales.

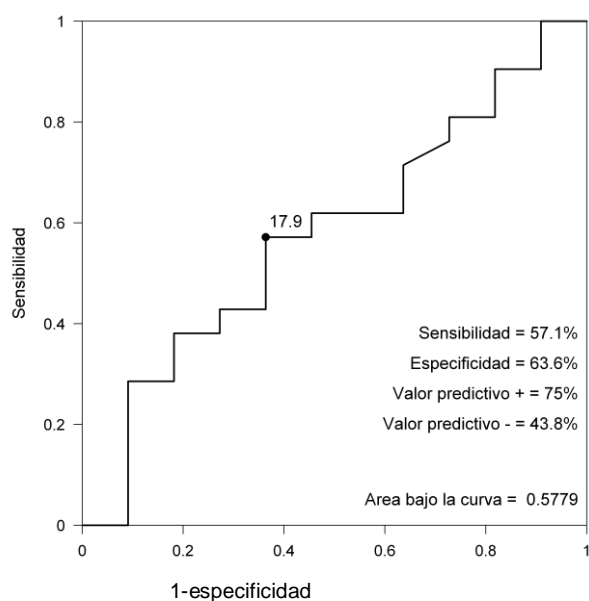


Figura 28.- Curva ROC según los valores basales de FAO para mortalidad en el carcinoma de células renales.

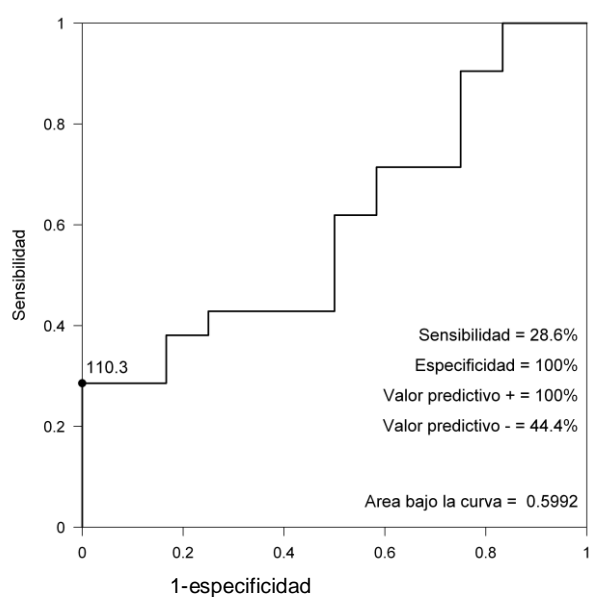


Figura 29.- Curva ROC según los valores basales de PINP para mortalidad en el carcinoma de células renales.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 27, 28 y 29), del valor del área bajo la curva no puede deducirse que los valores basales de los MRO se puedan considerar con valor discriminatorio para predecir la mortalidad en estos pacientes.

B. Curvas ROC realizadas según el cambio en los valores basales de los MRO en la visita 1 con respecto a la situación basal en pacientes con carcinoma de células renales

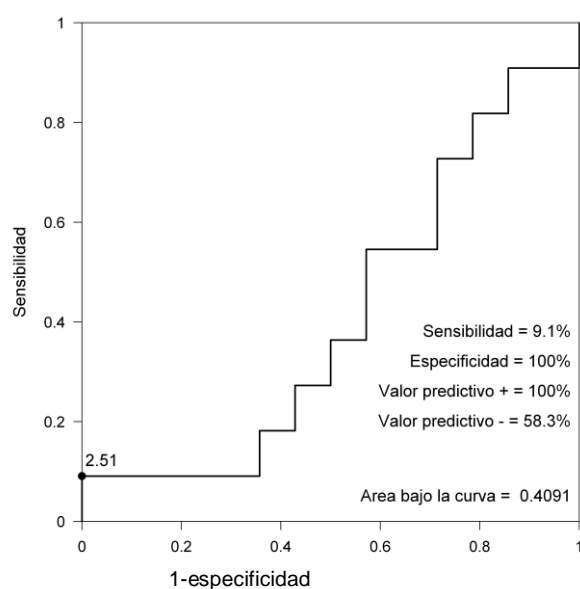


Figura 30.- Curva ROC según el cambio en los valores de β -CTX entre la visita basal y la visita 1 para mortalidad en el carcinoma de células renales.

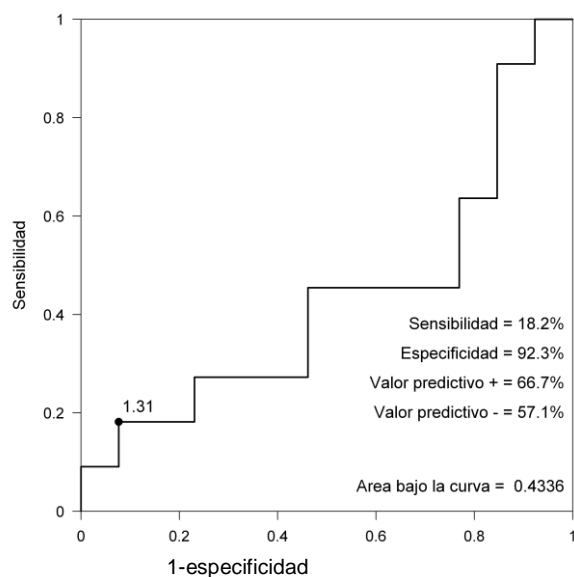


Figura 31.- Curva ROC según el cambio en los valores de FAO entre la visita basal y la visita 1 para mortalidad en el carcinoma de células renales.

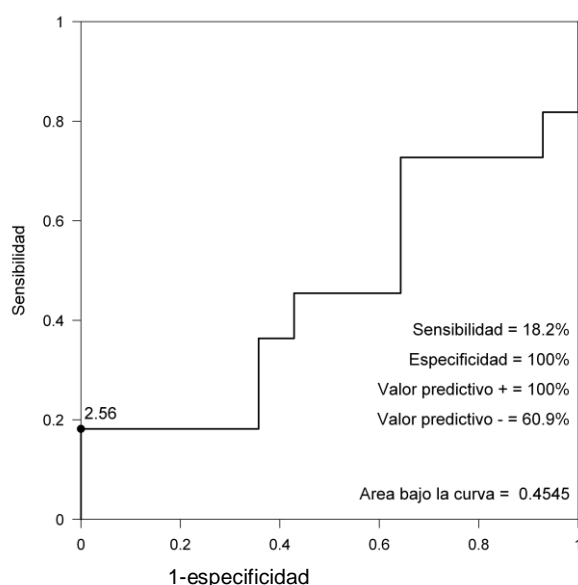


Figura 32.- Curva ROC según el cambio en los valores de PINP entre la visita basal y la visita 1 para mortalidad en el carcinoma de células renales.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 30, 31 y 32), dados los valores del área bajo la curva, el cambio en la visita 1 respecto a los valores basales de los MRO no tiene ningún valor discriminatorio para predecir la mortalidad en estos pacientes.

4.1.3.2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de la mortalidad de los pacientes con carcinoma de células renales

Una vez realizadas las curvas ROC, hemos realizado las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier de acuerdo a los siguientes criterios:

- Valores normales o patológicos en la visita basal.
- Valores en la visita basal por encima o por debajo del punto obtenido como óptimo en la curva ROC.
- Cambios relativos entre la primera visita y la basal, por encima y por debajo del punto obtenido como óptimo en la curva ROC.

- De los pacientes con valores patológicos en la situación basal, aquéllos que normalizan o no los valores en la visita 1.

A continuación, mostramos los resultados obtenidos con este análisis.

A. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según valores basales normales o patológicos de los MRO para el análisis de la mortalidad de los pacientes con carcinoma de células renales

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la supervivencia de los pacientes con valores basales normales o patológicos de los MRO.

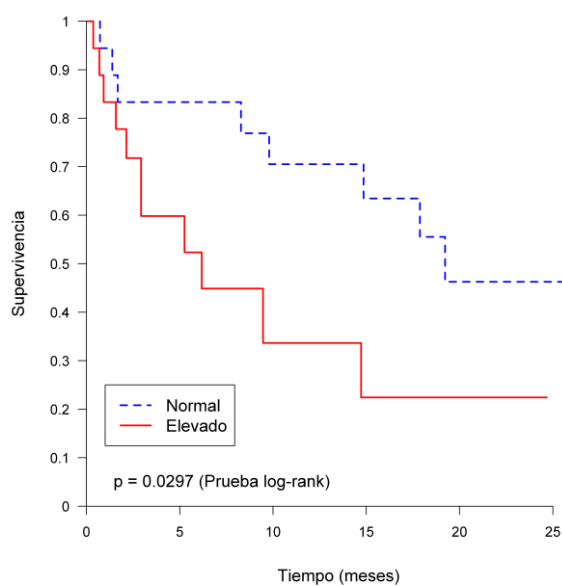


Figura 33.- Curva de supervivencia según valor de β -CTX basal (normal o elevado) para mortalidad en el carcinoma de células renales.

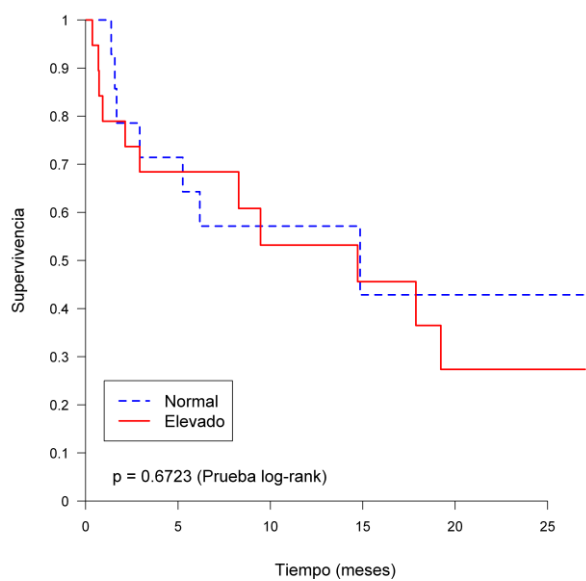


Figura 34.- Curva de supervivencia según valor de FAO basal (normal o elevada) para mortalidad en el carcinoma de células renales.

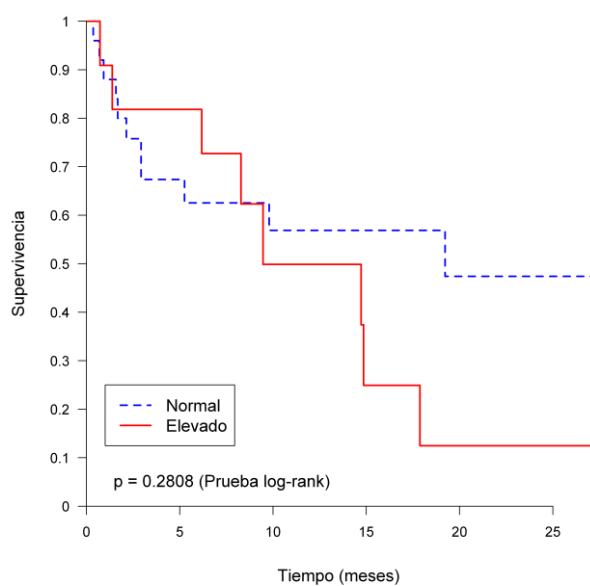


Figura 35.- Curva de supervivencia según valor de PINP basal (normal o elevado) para mortalidad en el carcinoma de células renales.

Según estas curvas (figuras 33, 34 y 35), la presencia de un valor basal patológico de β -CTX (figura 33) se encuentra relacionada con un aumento en la mortalidad de los pacientes. El resto de los marcadores no demostró ninguna significación estadística.

B. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según valores basales de los MRO superiores o inferiores al punto de corte ROC para el análisis de la mortalidad de los pacientes con carcinoma de células renales

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la supervivencia de los pacientes con valores basales de los MRO superiores o inferiores respecto al punto de corte de mayor especificidad y sensibilidad, determinado en las curvas ROC.

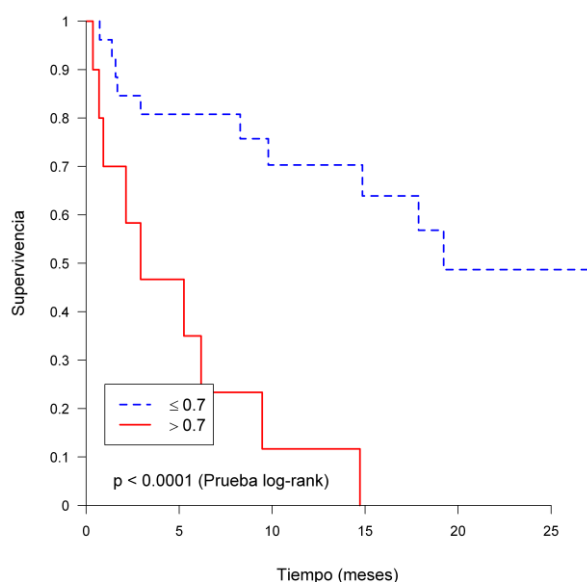


Figura 36.- Curva de supervivencia según β -CTX basal superior o inferior al punto de corte ROC (0,7 ng/ml) para mortalidad en el carcinoma de células renales.

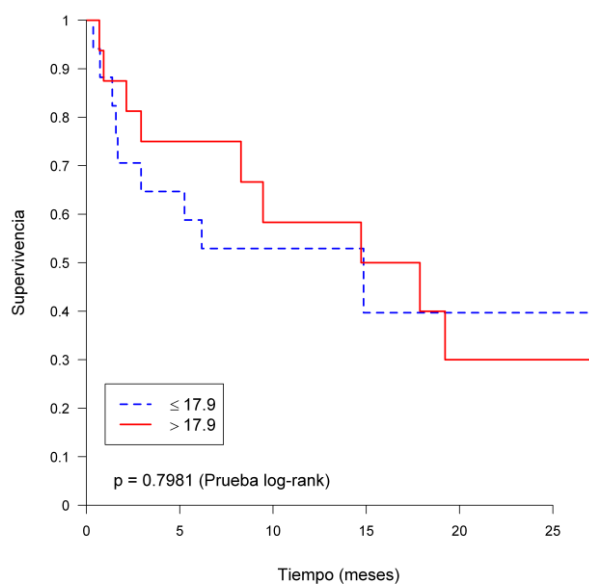


Figura 37.- Curva de supervivencia según FAO basal superior o inferior al punto de corte ROC (17,9 ng/ml) para mortalidad en el carcinoma de células renales.

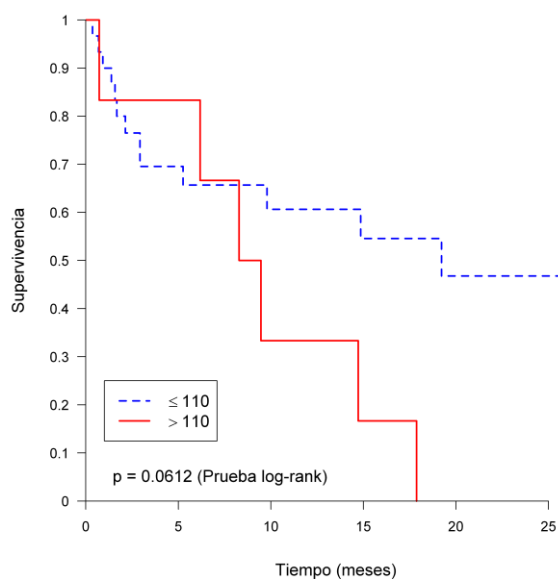


Figura 38.- Curva de supervivencia según PINP basal superior o inferior al punto de corte ROC (110 ng/ml) para mortalidad en el carcinoma de células renales.

Según estas curvas (figuras 36, 37 y 38), la presencia de un valor basal de β -CTX por encima del punto de corte ROC (figura 36) se encuentra relacionada con un aumento en la mortalidad de los pacientes. El resto de los marcadores no demostró ninguna significación estadística.

C. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según cambios relativos de los MRO en la visita 1 respecto al valor inicial para el análisis de la mortalidad de los pacientes con carcinoma de células renales

En este caso, los puntos que se obtuvieron con las curvas ROC no poseían ningún poder discriminatorio. Además, al categorizar según estos valores uno de los grupos quedaba muy pequeño, lo cual hacía inviable estimar de forma adecuada la función de supervivencia.

D. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la no normalización de los valores de los MRO en la visita 1 para el análisis de la mortalidad de los pacientes con carcinoma de células renales

A continuación se muestra la comparación de la mortalidad entre los pacientes que no normalizaron los valores de los MRO en la primera visita, respecto al resto.

En el caso de β -CTX, ningún paciente presentaba valores elevados de β -CTX en la visita 1, por lo que no se pudieron estimar las curvas de supervivencia en este caso.

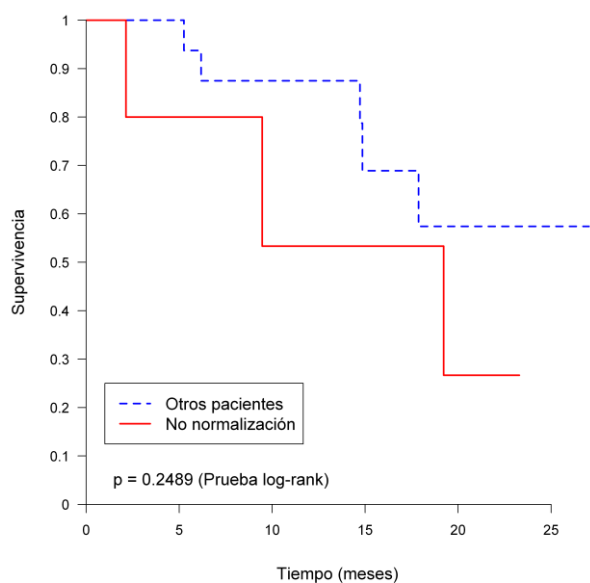


Figura 39.- Curva de supervivencia de los pacientes con carcinoma de células renales que no normalizaron FAO en la visita 1.

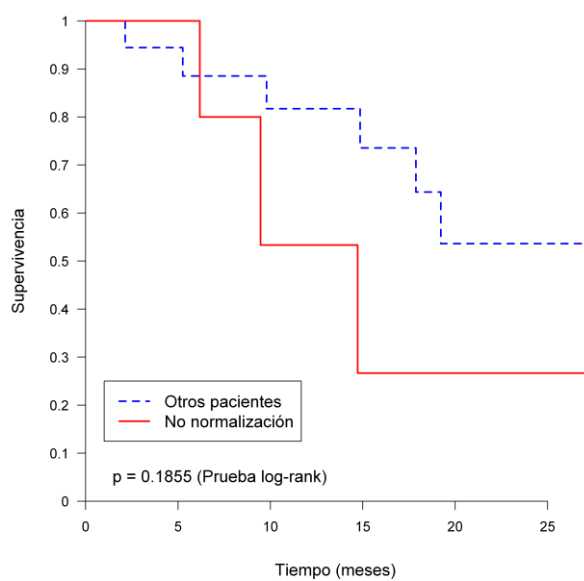


Figura 40.- Curva de supervivencia los pacientes con carcinoma de células renales que no normalizaron PINP en la visita 1.

Según muestran estos resultados (figuras 39 y 40), los pacientes con valores patológicos de FAO o PINP en la visita basal que no los normalizaban en la visita 1 no presentaban un aumento de la mortalidad.

4.1.3.3. Modelos de regresión de Cox univariantes para el análisis de la mortalidad de los pacientes con carcinoma de células renales

Evaluamos mediante modelos de regresión de Cox univariantes el efecto que tienen los MRO en la mortalidad. Concretamente, se toman como posibles predictores los valores de cada marcador recogidos inicialmente. Los valores se categorizan en normales o elevados y según el punto de corte obtenido a partir de la curva ROC. La siguiente tabla muestra un resumen de los modelos de regresión de Cox tomando los predictores categorizados. En la tabla se indica para cada posible predictor la hazard ratio, su error estándar, su intervalo de confianza al 95% (IC95%) y el valor p correspondiente a la prueba que contrasta la significación estadística de la hazard ratio. Si la hazard ratio es estadísticamente significativa quiere decir que la variable se asocia con la mortalidad. La hazard ratio muestra cuántas veces superior o inferior es el riesgo de mortalidad en el grupo que se indica, en comparación con el otro grupo.

Marcador	Hazard ratio	Desviación estándar	IC 95%	p
<i>β-CTX</i>				
Basal elevado	2.834	1.4005	1.076 - 7.465	0.0350
Basal >0.7 (corte ROC)	6.146	3.1886	2.223 – 16.990	0.0005
<i>FAO</i>				
Basal elevado	1.226	0.5933	0.475 – 3.165	0.6744
Basal >17.9 (corte ROC)	0.886	0.4194	0.350 – 2.240	0.7984
No normalización	2.283	1.6806	0.540 – 9.662	0.2619
<i>PINP</i>				
Basal elevado	1.644	0.7712	0.655 – 4.123	0.2897
Basal >110.3 (corte ROC)	2.810	1.6280	0.903 – 8.747	0.0745
No normalización	2.511	1.8052	0.614 – 10.275	0.2002

Tabla 5.- Modelos de regresión de Cox para el análisis de mortalidad de pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

Según se detalla en la tabla 5, en los pacientes con valores basales de β -CTX elevados (>0,548 ng/ml), el riesgo de mortalidad es de media 2,8 veces superior al de los pacientes con valores basales de β -CTX normales. Asimismo, la presencia de un

valor de β -CTX superior al punto de corte ROC (0,7 ng/ml), se asoció con un aumento de la mortalidad 6,1 veces superior al resto de los pacientes.

Estos datos demuestran que parece existir una asociación entre el hecho de tener inicialmente los valores de β -CTX elevados y el riesgo de mortalidad.

No se encuentra, sin embargo, una asociación entre la mortalidad y los valores basales de FAO o PINP.

4.1.3.4. Curvas ROC para el análisis de la progresión en pacientes con carcinoma de células renales

Presentamos las curvas ROC realizadas para analizar la capacidad predictiva de los marcadores respecto a la progresión de los pacientes con CCR y metástasis óseas, tras tratamiento con AZ. Con estas curvas ROC obtendremos los puntos de corte que maximizan la sensibilidad y especificidad de cada MRO para predecir la evolución clínica de los pacientes.

A. Curvas ROC realizadas según valores basales de los MRO para el análisis de la progresión en pacientes con carcinoma de células renales

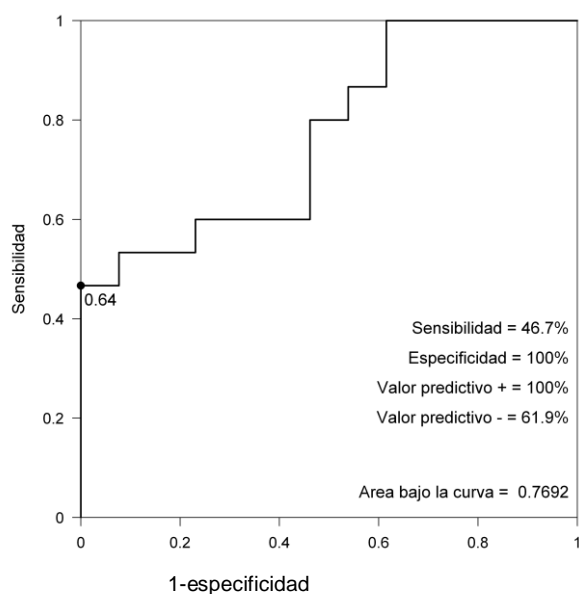


Figura 41.- Curva ROC según los valores basales de β -CTX para la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales.

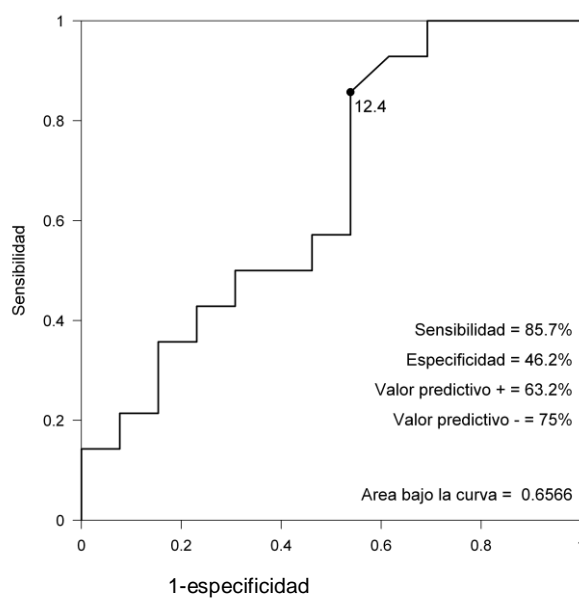


Figura 42.- Curva ROC según los valores basales de FAO para la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales.

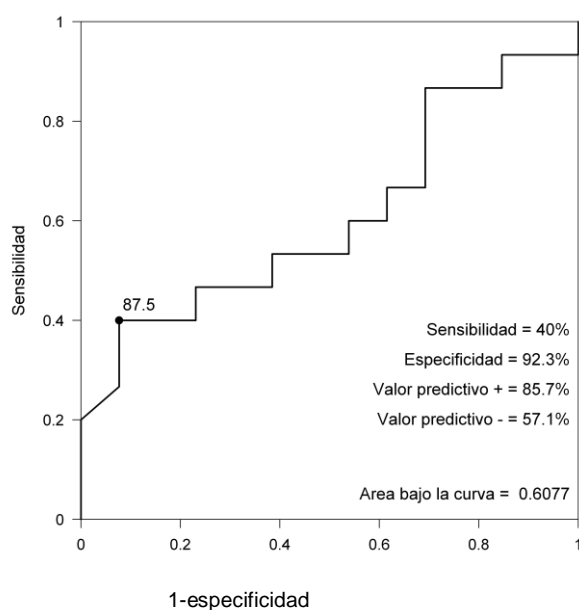


Figura 43.- Curva ROC según los valores basales de PINP para la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 41, 42 y 43), el área para β -CTX se encuentra por encima de 0.7 (figura 41), por lo que este marcador podría discriminar la progresión. El área de FAO y PINP es inferior, por lo que no se puede considerar que los valores basales de éstos tengan valor discriminatorio para predecir la progresión en los pacientes con CCR.

B. Curvas ROC realizadas según los cambios en los valores basales de los MRO en la visita 1 respecto a la situación basal para el análisis de la progresión en pacientes con carcinoma de células renales

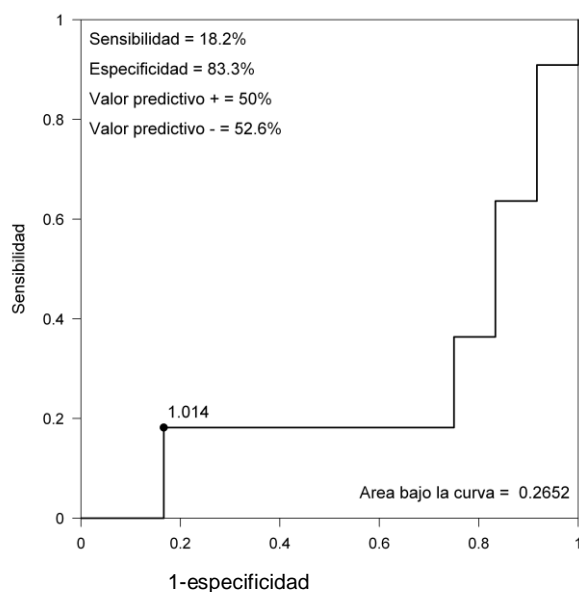


Figura 44.- Curva ROC según el cambio entre β -CTX basal y la visita 1 para la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales.

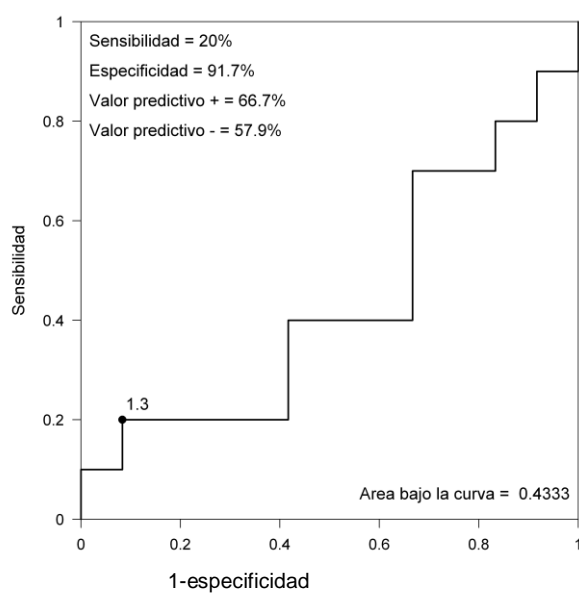


Figura 45.- Curva ROC según el cambio entre FAO basal y la visita 1 para la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales.

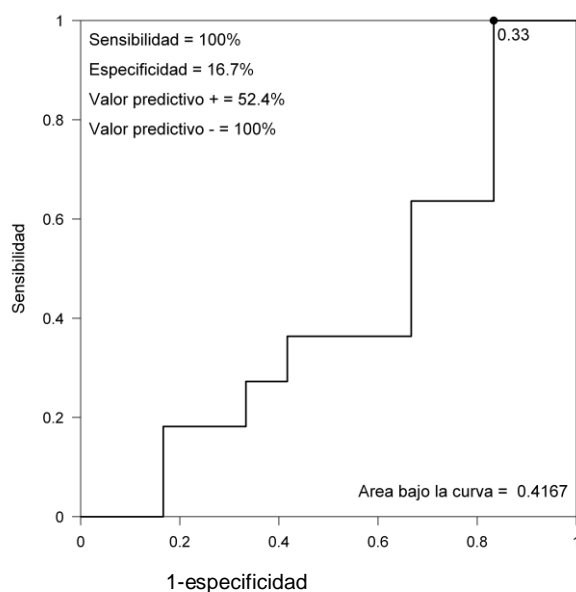


Figura 46.- Curva ROC según el cambio entre PINP basal y la visita 1 para la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 44, 45 y 46), dados los valores del área bajo la curva, el cambio en la visita 1 respecto a los valores basales de los MRO no tiene ningún valor discriminatorio para la predicción de la progresión en estos pacientes.

4.1.3.5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales

Una vez realizadas las curvas ROC, hemos realizado las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier de acuerdo a los criterios descritos en el apartado de mortalidad.

A continuación, mostramos los resultados obtenidos con este análisis.

A. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los valores basales normales o patológicos de los MRO para el análisis de la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la progresión de la enfermedad de los pacientes con valores basales normales o patológicos de los MRO.

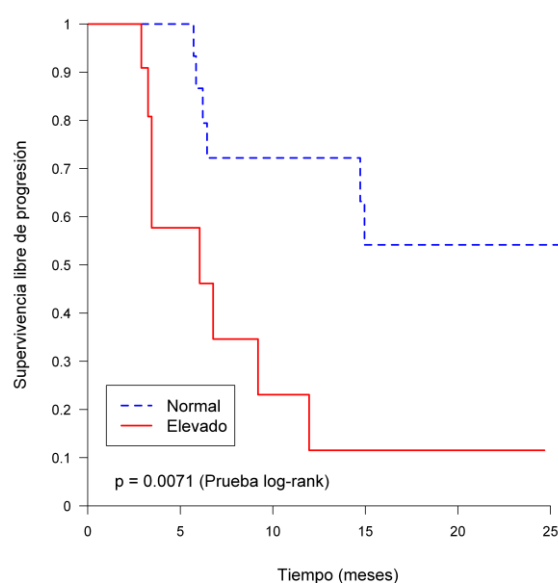


Figura 47.- Curva de supervivencia libre de progresión según valor de β -CTX basal (normal o elevado) en pacientes con carcinoma de células renales.

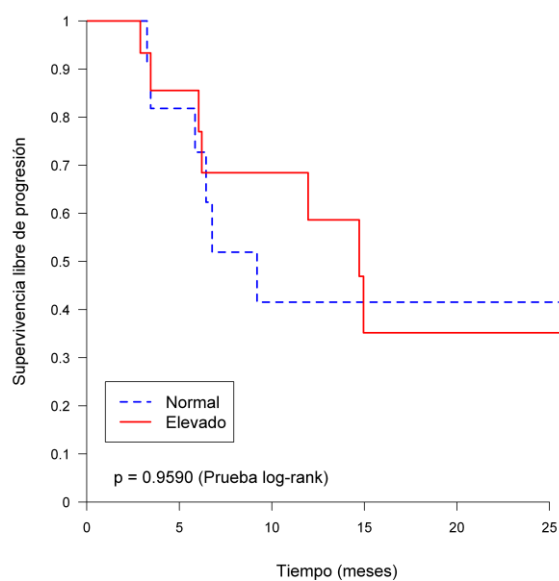


Figura 48.- Curva de supervivencia libre de progresión según valor de FAO basal (normal o elevado) en pacientes con carcinoma de células renales.

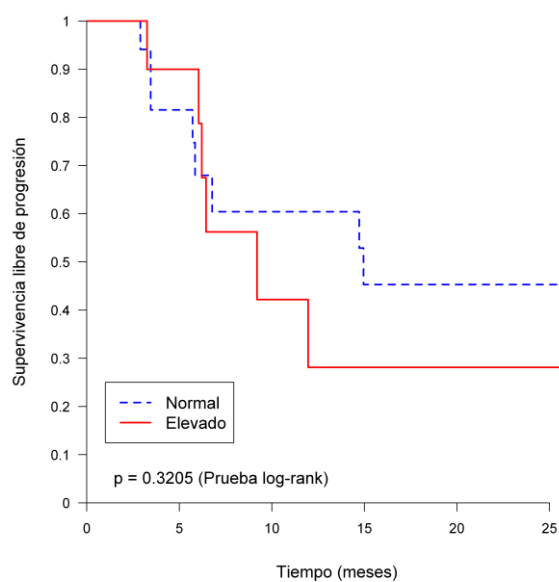


Figura 49.- Curva de supervivencia libre de progresión según valor de PINP basal (normal o elevado) en pacientes con carcinoma de células renales.

Según estas curvas (figuras 47, 48 y 49), la presencia de un valor basal patológico de β -CTX (figura 47) se encuentra relacionada con un aumento en la progresión de la enfermedad en estos pacientes. El resto de los marcadores no demostró ninguna significación estadística.

B. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los valores basales de los MRO superiores o inferiores al punto de corte ROC para el análisis de la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la progresión de la enfermedad de los pacientes con valores basales de los MRO superiores o inferiores respecto al punto de corte de mayor especificidad y sensibilidad determinado en las curvas ROC.

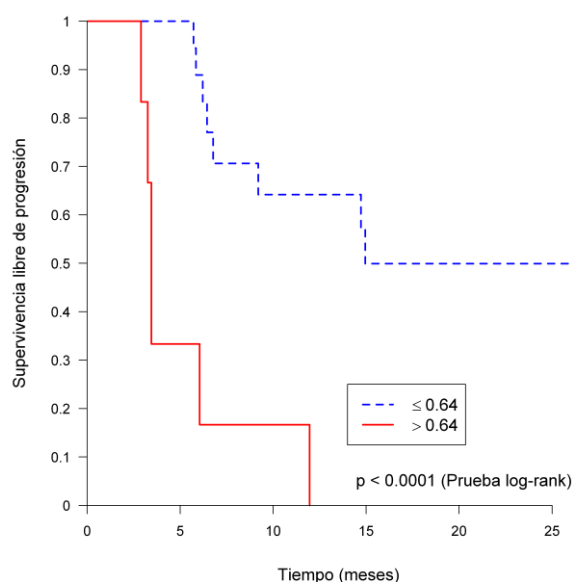


Figura 50.- Curva de supervivencia libre de progresión según β -CTX basal superior o inferior al punto de corte ROC (0,64 ng/ml) en pacientes con carcinoma de células renales.

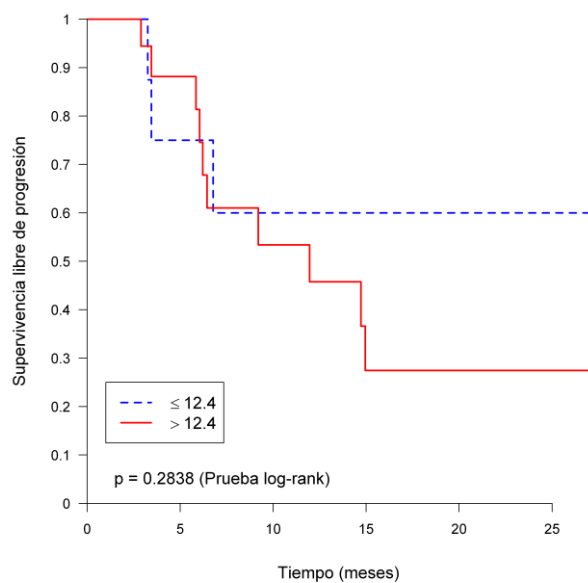


Figura 51.- Curva de supervivencia libre de progresión según FAO basal superior o inferior al punto de corte ROC (12,4 ng/ml) en pacientes con carcinoma de células renales

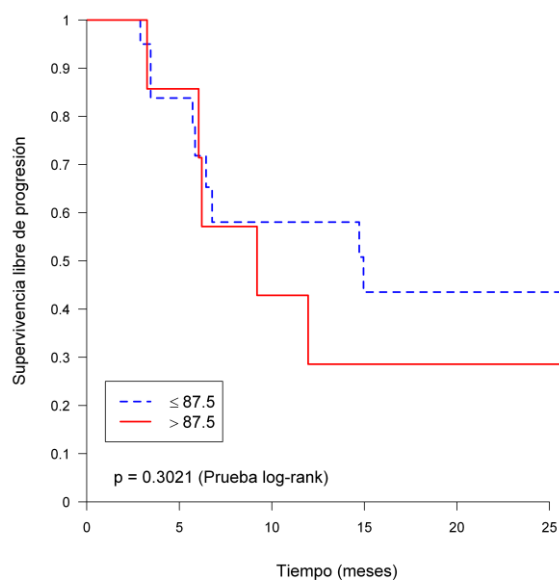


Figura 52.- Curva de supervivencia libre de progresión según PINP basal superior o inferior al punto de corte ROC (87,5 ng/ml) en pacientes con carcinoma de células renales.

Según estas curvas (figuras 50, 51 y 52), la presencia de un valor basal de β -CTX por encima del punto de corte ROC (figura 50) se encuentra relacionada con un aumento en la progresión de la enfermedad de los pacientes. El resto de los marcadores no demostró ninguna significación estadística.

C. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los cambios relativos de los MRO en la visita 1 respecto al valor inicial para el análisis de la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales

En este caso, los puntos que se obtuvieron con las curvas ROC no poseían ningún poder discriminatorio. Además, al categorizar según estos valores uno de los grupos quedaba muy pequeño, lo cual hacía inviable estimar de forma adecuada la función de supervivencia.

D. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la no normalización de los valores de los MRO en la visita 1 para el análisis de la progresión de los pacientes con carcinoma de células renales

A continuación se muestra la comparación de la progresión de la enfermedad entre los pacientes que no normalizaron los valores de los MRO en la primera visita, respecto al resto.

En el caso de β -CTX, ningún paciente presentaba valores elevados de β -CTX en la visita 1, por lo que no se pudieron estimar las curvas de supervivencia libre de progresión.

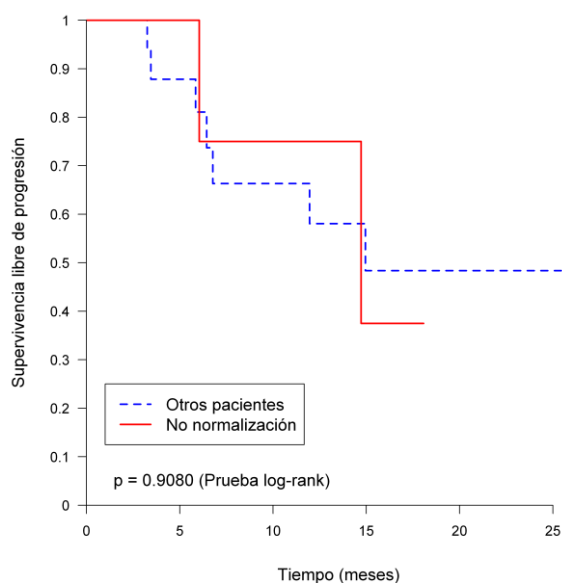


Figura 53.- Curva de supervivencia libre de progresión en los pacientes con carcinoma de células renales que no normalizaron FAO en la visita 1.

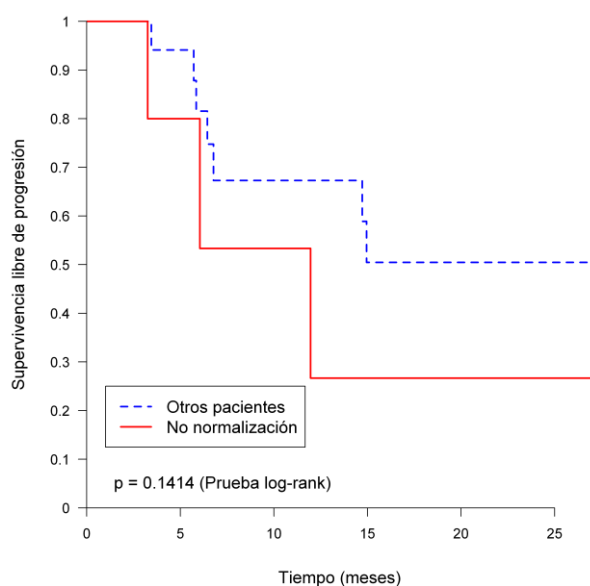


Figura 54.- Curva de supervivencia libre de progresión en los pacientes con carcinoma de células renales que no normalizaron PINP en la visita 1.

Según muestran estos resultados (figuras 53 y 54), los pacientes con valores patológicos de FAO o PINP en la visita basal que no los normalizaban en la visita 1 no

presentaban un aumento de la progresión de la enfermedad, ya que ninguno de estos valores demostró tener ninguna significación estadística.

4.1.3.6. Modelos de regresión de Cox univariantes para el análisis de la progresión de la enfermedad en pacientes con carcinoma de células renales

Evaluamos mediante modelos de regresión de Cox univariantes el efecto que tienen los MRO en la progresión de la enfermedad. Concretamente se toman como posibles predictores los valores de cada marcador recogidos inicialmente. Los valores se categorizan en normales o elevados y según el punto de corte obtenido a partir de la curva ROC. La siguiente tabla muestra un resumen de los modelos de regresión de Cox tomando los predictores categorizados. En la tabla se indica para cada posible predictor la hazard ratio, su error estándar, su intervalo de confianza al 95% y el valor p correspondiente a la prueba que contrasta la significación estadística de la hazard ratio. Si la hazard ratio es estadísticamente significativa quiere decir que la variable se asocia con la progresión de la enfermedad. La hazard ratio muestra cuántas veces superior o inferior es el riesgo de progresión de la enfermedad en el grupo que se indica en comparación con el otro grupo.

Marcador	Hazard ratio	Desviación estándar	IC 95%	p
<i>β-CTX</i>				
Basal elevado	4.036	2.2332	1.364 – 11.938	0.0117
Basal >0.641 (corte ROC)	8.055	4.7697	2.524 – 25.710	0.0004
<i>FAO</i>				
Basal elevado	1.028	0.5574	0.355 – 2.976	0.9601
Basal >12.4 (corte ROC)	1.981	1.2974	0.549 – 7.151	0.2964
No normalización	1.097	0.8833	0.227 – 5.315	0.9080
<i>PINP</i>				
Basal elevado	1.681	0.8986	0.589 – 4.793	0.3315
Basal >87.5 (corte ROC)	1.723	0.9290	0.599 – 4.957	0.3127
No normalización	2.523	1.6346	0.709 – 8.982	0.1531

Tabla 6.- Modelos de regresión de Cox para el análisis de progresión de la enfermedad de pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

Según se detalla en la tabla 6, en los pacientes con valores basales de β -CTX elevados (>0,548 ng/ml), el riesgo de progresión de la enfermedad es de media 4 veces superior al de los pacientes con valores basales de β -CTX normales. Asimismo, la

presencia de un valor de β -CTX superior al punto de corte ROC (0,64 ng/ml), se asoció con un aumento de la progresión 8 veces superior al resto de los pacientes.

Estos datos demuestran que parece existir una asociación entre el hecho de tener inicialmente los valores de β -CTX elevados y el riesgo de progresión de la enfermedad.

No se encuentra, en cambio, una asociación entre la progresión de la enfermedad y los valores basales de FAO y PINP.

4.1.3.7. Curvas ROC de análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con carcinoma de células renales

Presentamos las curvas ROC realizadas para analizar la capacidad predictiva de los marcadores respecto a la aparición de nuevos EREs en los pacientes con CCR y metástasis óseas, tras tratamiento con AZ. Con estas curvas ROC obtendremos los puntos de corte que maximizan la sensibilidad y especificidad de cada MRO para predecir la evolución clínica de los pacientes.

A. Curvas ROC realizadas según los valores basales de los MRO para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con carcinoma de células renales

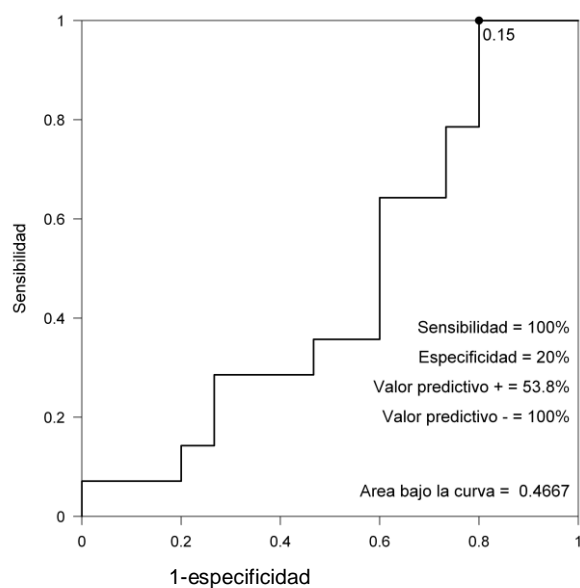


Figura 55.- Curva ROC según los valores basales de β -CTX para nuevos EREs en pacientes con carcinoma de células renales.

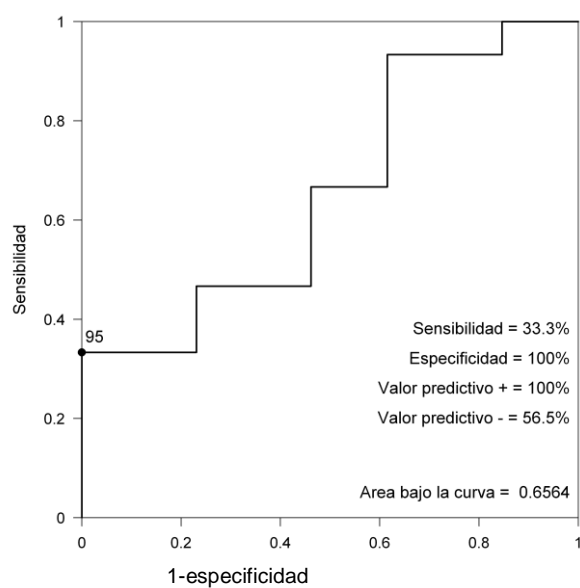


Figura 56.- Curva ROC según los valores basales de FAO para nuevos EREs en pacientes con carcinoma de células renales.

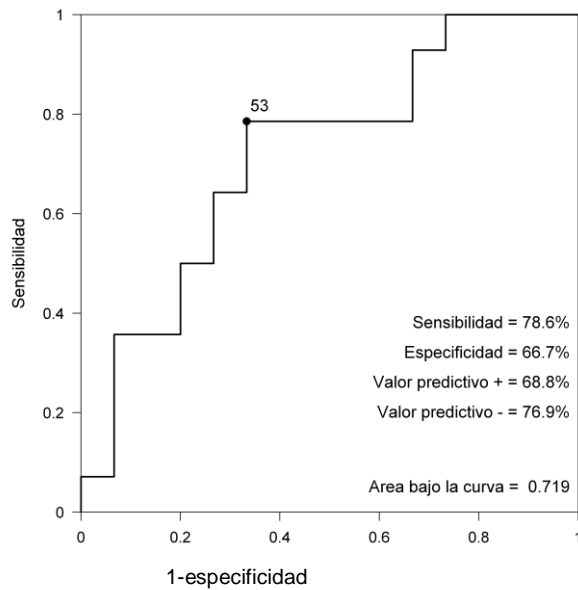


Figura 57.- Curva ROC según los valores basales de PINP para nuevos EREs en pacientes con carcinoma de células renales.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 55, 56 y 57), el área de PINP se encuentra por encima de 0.7 (figura 57), por lo que podría ser un predictor de la aparición de nuevos EREs. En el caso de β -CTX y FAO es menor, por lo que los valores basales de éstos no se puede considerar que tengan valor discriminatorio para la predicción de la aparición de nuevos EREs en los pacientes.

B. Curvas ROC realizadas según el cambio de los valores basales de los MRO en visita 1 respecto a situación basal para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con carcinoma de células renales

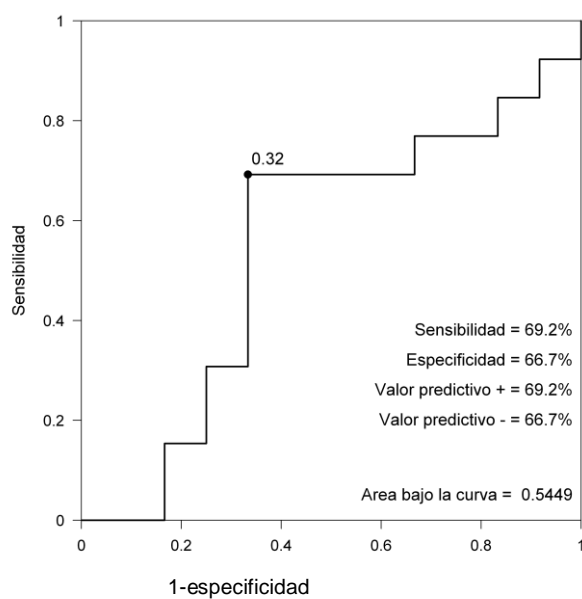


Figura 58.- Curva ROC según el cambio entre β -CTX basal y la visita 1 para nuevos EREs en pacientes con carcinoma de células renales.

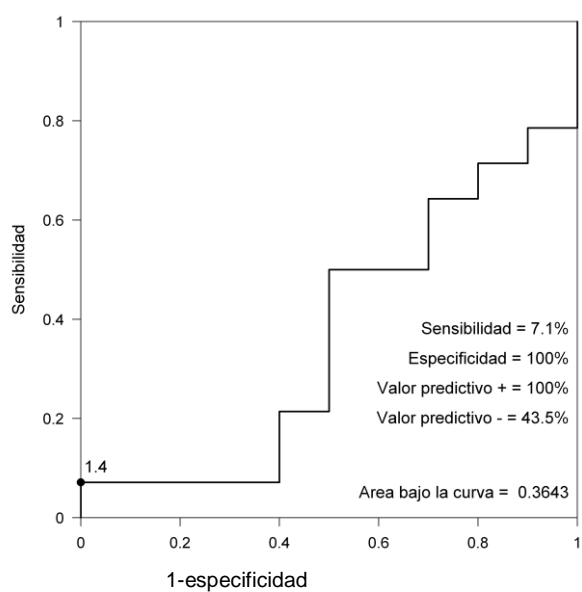


Figura 59.- Curva ROC según el cambio entre FAO basal y la visita 1 para nuevos EREs en pacientes con carcinoma de células renales.

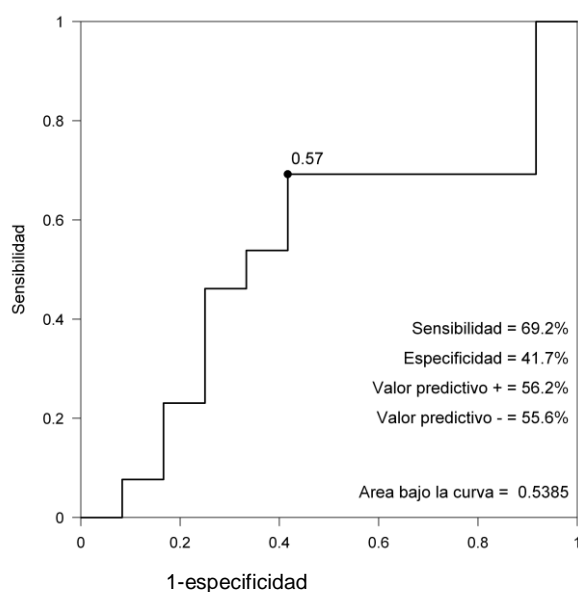


Figura 60.- Curva ROC según el cambio entre PINP basal y la visita 1 para nuevos EREs en pacientes con carcinoma de células renales.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 58, 59 y 60), dados los valores del área bajo la curva, no se puede inferir que el cambio en la visita 1 respecto a los valores basales de los MRO tenga ningún valor discriminatorio para la predicción de la aparición de nuevos EREs en estos pacientes.

4.1.3.8. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con carcinoma de células renales

Una vez realizadas las curvas ROC, hemos realizado las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier de acuerdo a los criterios expuestos previamente en el apartado de mortalidad.

A continuación, mostramos los resultados obtenidos con este análisis.

A. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los valores basales normales o patológicos de los MRO para el análisis de nuevos EREs en los pacientes con carcinoma de células renales

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la aparición de nuevos EREs en los pacientes con valores basales normales o patológicos de los MRO.

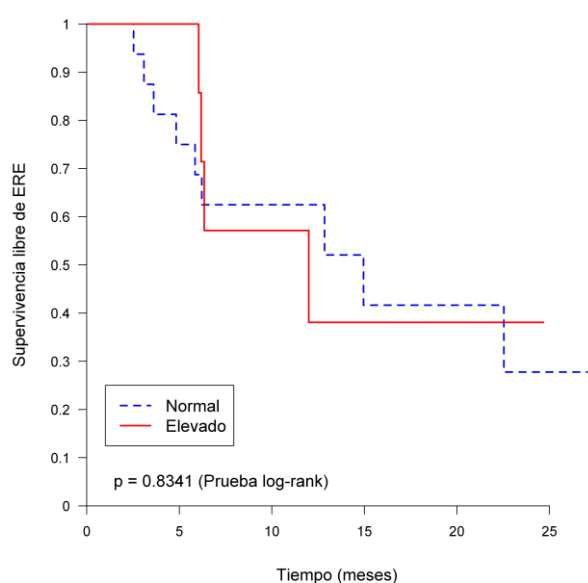


Figura 61.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según valor de β -CTX basal (normal o elevado) en pacientes con carcinoma de células renales.

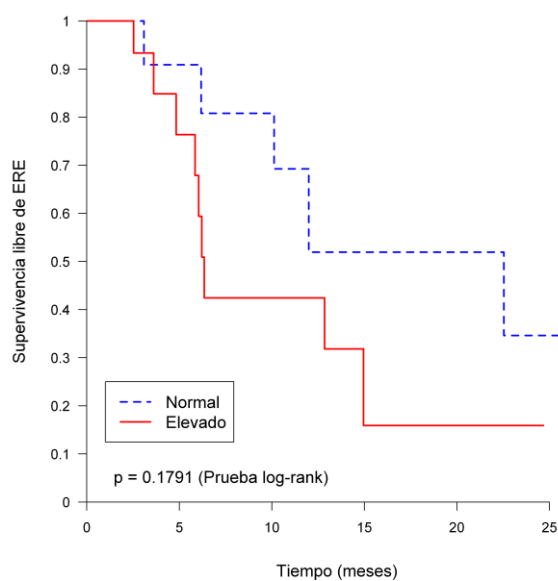


Figura 62.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según valor de FAO basal (normal o elevado) en pacientes con carcinoma de células renales.

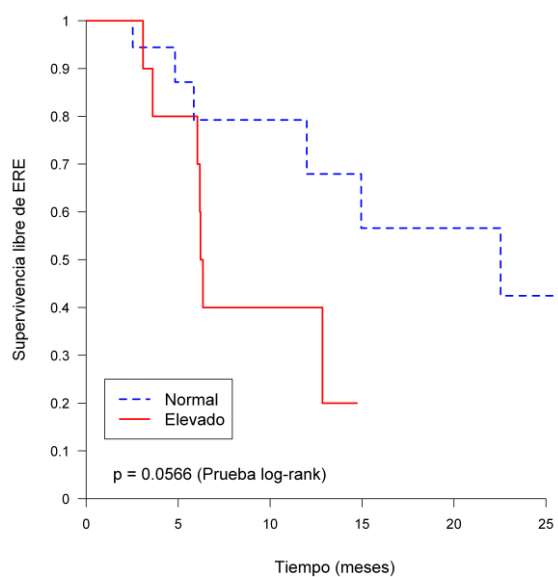


Figura 63.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según valor de PINP basal (normal o elevado) en pacientes con carcinoma de células renales.

Según estas curvas (figuras 61, 62 y 63), los valores basales patológicos de los MRO no se encuentran asociados a la aparición de nuevos EREs.

B. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los valores basales de los MRO superiores o inferiores al punto de corte ROC para el análisis de nuevos EREs en los pacientes con carcinoma de células renales

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la aparición de nuevos EREs en los pacientes con valores basales de los MRO superiores o inferiores respecto al punto de corte de mayor especificidad y sensibilidad determinado en las curvas ROC.

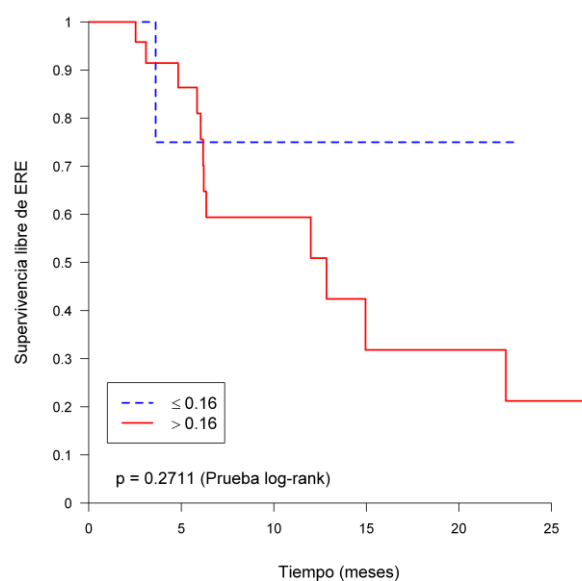


Figura 64.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según β -CTX basal superior o inferior al punto de corte ROC (0,16 ng/ml) en pacientes con carcinoma de células renales.

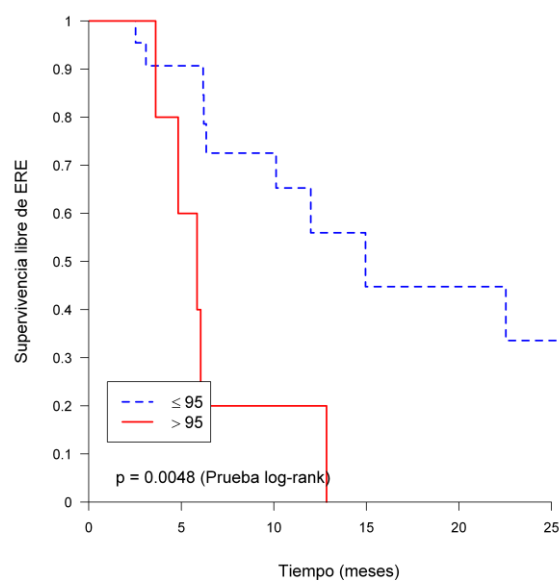


Figura 65.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según FAO basal superior o inferior al punto de corte ROC (95 ng/ml) en pacientes con carcinoma de células renales.

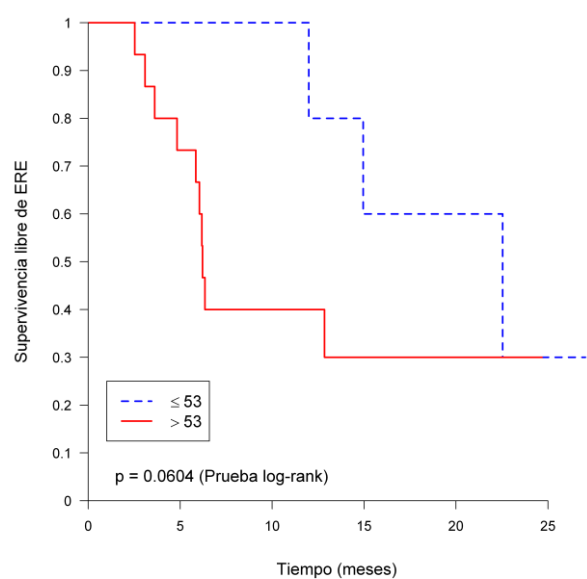


Figura 66.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según PINP basal superior o inferior al punto de corte ROC (53 ng/ml) en pacientes con carcinoma de células renales.

Según estas curvas (figuras 64, 65 y 66), la presencia de un valor basal de FAO por encima del punto de corte ROC (figura 65) se encuentra relacionada con un aumento en la aparición de EREs en los pacientes. El resto de los marcadores no demostró ninguna significación estadística.

C. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los cambios relativos de los MRO en la visita 1 respecto al valor inicial para el análisis de nuevos EREs en los pacientes con carcinoma de células renales

A continuación mostramos los resultados encontrados al comparar el cambio relativo entre la visita 1 y la basal, por encima y por debajo del corte ROC obtenido previamente. Analizamos la aparición de nuevos EREs comparando estos dos grupos de pacientes.

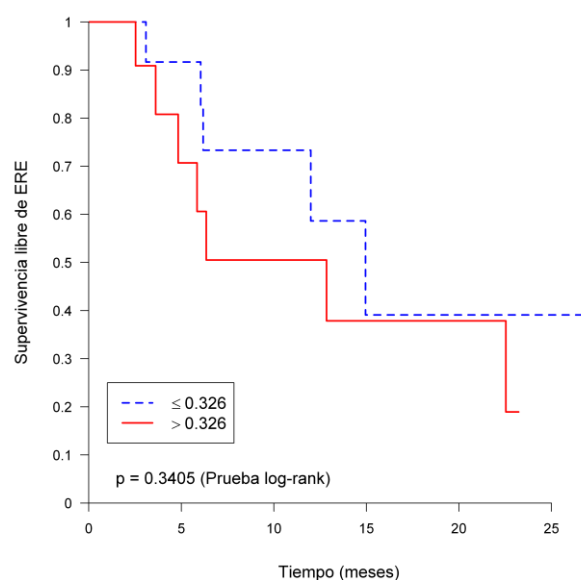


Figura 67.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según el cambio relativo de β -CTX entre la visita 1 y la basal en pacientes con carcinoma de células renales.

En el caso de FAO, tomando el valor que se obtiene en la curva ROC como punto de corte, uno de los grupos quedaba con sólo dos pacientes, por lo que no se pudo estimar la función de supervivencia.

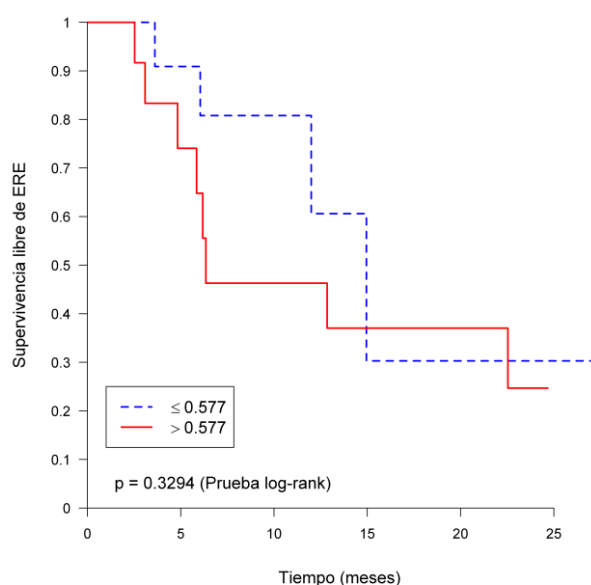


Figura 68.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según el cambio relativo de PINP entre la visita 1 y la basal en pacientes con carcinoma de células renales.

Según muestran las figuras 67 y 68, ninguno de estos valores se asoció con la aparición de nuevos EREs.

D. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la no normalización de los valores de los MRO en la visita 1 para el análisis de nuevos EREs en los pacientes con carcinoma de células renales

A continuación se muestra la comparación entre la aparición de nuevos EREs en los pacientes que no normalizaron los valores de los MRO en la primera visita y el resto.

En el caso de β -CTX, ningún paciente presentaba valores elevados en la visita 1, por lo que no se pudieron estimar las curvas de supervivencia en este caso.

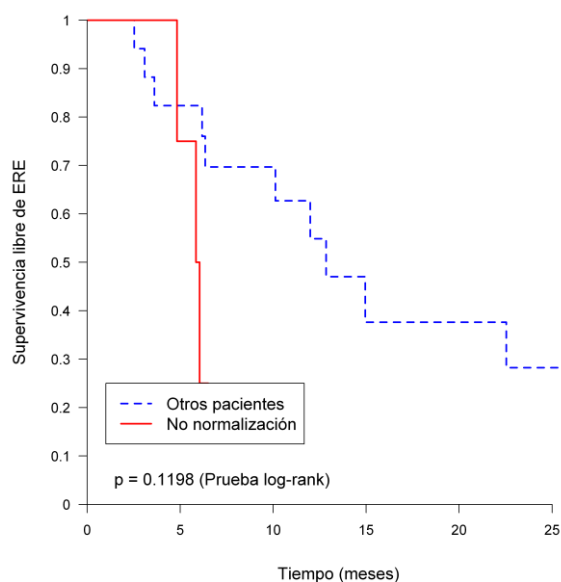


Figura 69.- Curva de supervivencia libre de EREs de los pacientes con carcinoma de células renales que no normalizaron FAO en la visita 1.

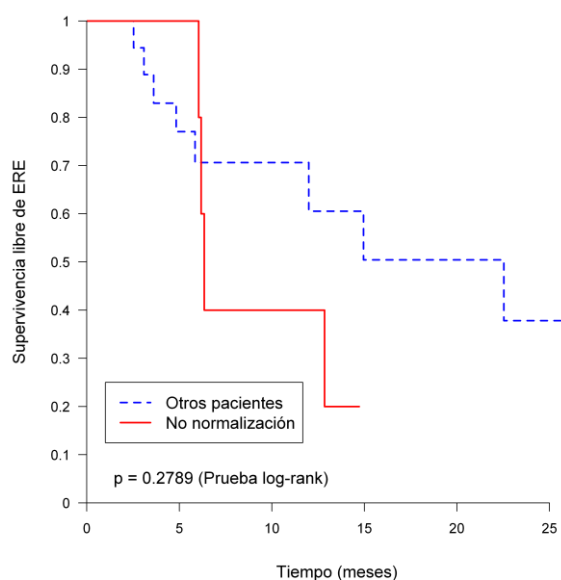


Figura 70.- Curva de supervivencia libre de EREs de los pacientes con carcinoma de células renales que no normalizaron PINP en la visita 1.

Según muestran estos resultados (figuras 69 y 70), los pacientes con valores patológicos de FAO o PINP en la visita basal que no los normalizaban en la visita 1 no presentaban un aumento en la aparición de nuevos EREs, ya que ninguno de estos valores demostró tener ninguna significación estadística.

4.1.3.9. Modelos de regresión de Cox univariables para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con carcinoma de células renales

Evaluamos mediante modelos de regresión de Cox univariables el efecto que tienen los MRO en la aparición de nuevos EREs. Concretamente se toman como posibles predictores los valores de cada marcador recogidos inicialmente. Los valores se categorizan en normales o elevados y según el punto de corte obtenido a partir de la curva ROC. La siguiente tabla muestra un resumen de los modelos de regresión de Cox tomando los predictores categorizados. En la tabla se indica para cada posible predictor la hazard ratio, su error estándar, su intervalo de confianza al 95% y el valor p correspondiente a la prueba que contrasta la significación estadística de la hazard ratio. Si la hazard ratio es estadísticamente significativa quiere decir que la variable se asocia con la aparición de nuevos EREs. La hazard ratio muestra cuántas veces superior o inferior es el riesgo de aparición de EREs en el grupo que se indica en comparación con el otro grupo.

Marcador	Hazard ratio	Desviación estándar	Intervalo de confianza 95%	p
<i>β-CTX</i>				
Basal elevado	0.881	0.5350	0.268 – 2.897	0.8342
Basal >0.157 (corte ROC)	2.992	3.1274	0.386 – 23.211	0.2944
Basal- visita 1 >0.326	1.738	1.0212	0.550 – 5.497	0.3465
<i>FAO</i>				
Basal elevado	2.107	1.1932	0.694 – 6.393	0.1883
Basal >95.1 (corte ROC)	3.634	2.2640	1.071 – 12.323	0.0384
No normalización	3.050	2.2919	0.699 – 13.303	0.1379
<i>PINP</i>				
Basal elevado	3.155	2.0006	0.910 – 10.934	0.0701
Basal >53 (corte ROC)	3.253	2.1580	0.886 – 11.939	0.0754
Basal- visita 1 >0.577	1.819	1.1311	0.538 – 6.154	0.3360
No normalización	1.990	1.2884	0.559 – 7.079	0.2882

Tabla 7.- Modelos de regresión de Cox para el análisis de aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en paciente con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

Según se detalla en la tabla 7, los pacientes con valores basales de FAO elevados por encima del punto de corte ROC (95 ng/ml) presentaban 3 veces más riesgo de presentar nuevos EREs que los pacientes con valores normales.

Estos datos demuestran que existe una asociación entre el hecho de presentar valores basales de FAO por encima del punto de corte ROC y la aparición de nuevos EREs.

No se encuentra en cambio una asociación entre la aparición de nuevos EREs y los valores basales de β -CTX y PINP.

4.1.4. RESUMEN DE RESULTADOS EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES Y METÁSTASIS ÓSEAS TRAS TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

El área bajo la curva ROC realizada con los valores basales de β -CTX es mayor de 0,7, por lo que este valor se encuentra asociado a la progresión de los pacientes (figura 41). Asimismo, el área bajo la curva ROC realizada con los valores basales de PINP también es mayor de 0,7, por lo que este valor se encuentra asociado a la aparición de nuevos EREs en los pacientes (figura 57).

Sin embargo, el área bajo la curva ROC del resto de los MRO es menor (<0.7), por lo que las variables consideradas no tienen ningún poder discriminatorio para predecir la mortalidad, la progresión o la aparición de nuevos EREs en estos pacientes.

Cuando realizamos las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier y posteriormente los modelos de regresión de Cox, podemos observar como la presencia de valores basales elevados de β -CTX se asocia con un aumento de la mortalidad y la progresión de la enfermedad (figuras 33, 36, 47, 50 y 65, y Tablas 5, 6 y 7).

Aquellos pacientes que tienen valores patológicos de β -CTX ($>0,548$ ng/ml) presentan 2 veces más riesgo de fallecer y los que presentan valores por encima del punto de corte ROC ($>0,7$ ng/ml), presentan 6 veces más riesgo. Asimismo, aquellos pacientes cuyos valores basales de β -CTX son anormales presentan 4 veces más riesgo de progresar, mientras que aquellos cuyos valores se sitúan por encima del punto de corte ROC ($>0,64$ ng/ml) tienen 8 veces más riesgo.

Los pacientes con valores basales de FAO por encima del punto de corte ROC (>95 ng/ml) presentaban 3 veces más riesgo de desarrollar un nuevo ERE.

PINP es el único marcador que no se encuentra asociado con la evolución clínica de los pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

4.2. RESULTADOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA Y METÁSTASIS ÓSEAS TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

4.2.1. EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES DE RECAMBIO ÓSEO EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA Y METÁSTASIS ÓSEAS TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

4.2.1.1. Evolución de los marcadores de remodelado óseo durante el estudio

En las siguientes figuras (71, 72 y 73) se muestra la evolución de los marcadores de recambio óseo (β -CTX, FAO y PINP) en los pacientes estudiados. Los valores medios que se muestran en estas figuras reflejan los datos recogidos de los pacientes valorables en cada visita (visita 0: 34 pacientes, visita 1: 24 pacientes, visita 2: 20 pacientes, visita 3: 16 pacientes, visita 4: 11 pacientes, visita 5: 11 pacientes, visita 6: 9 pacientes).

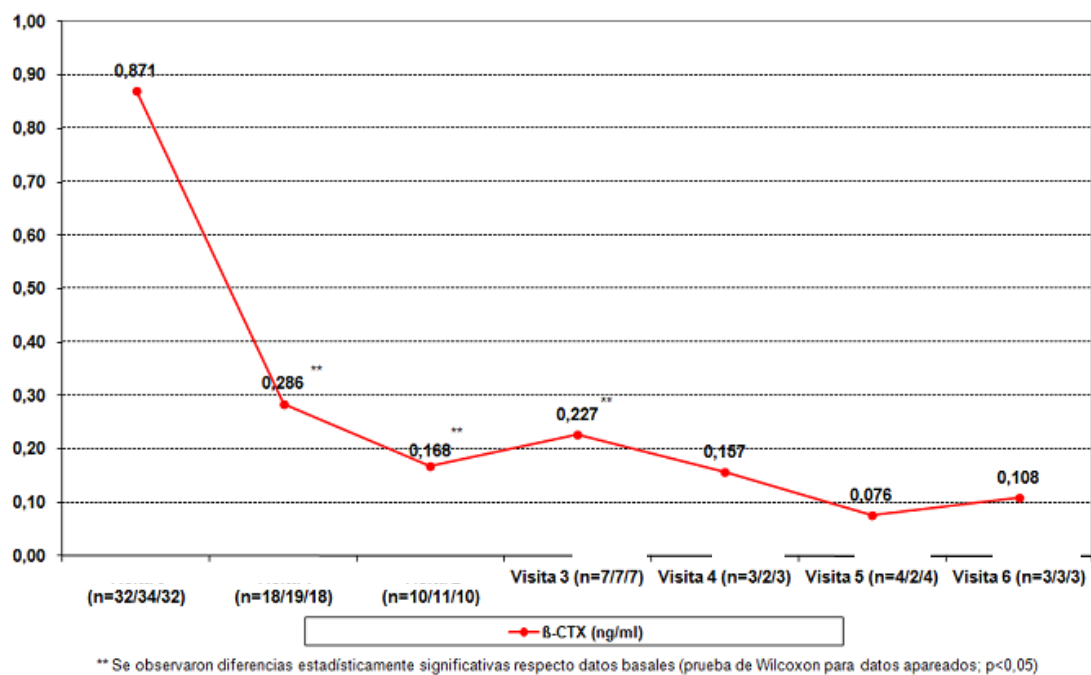


Figura 71.- Evolución de los valores medios de β -CTX en los pacientes con cáncer de vejiga.

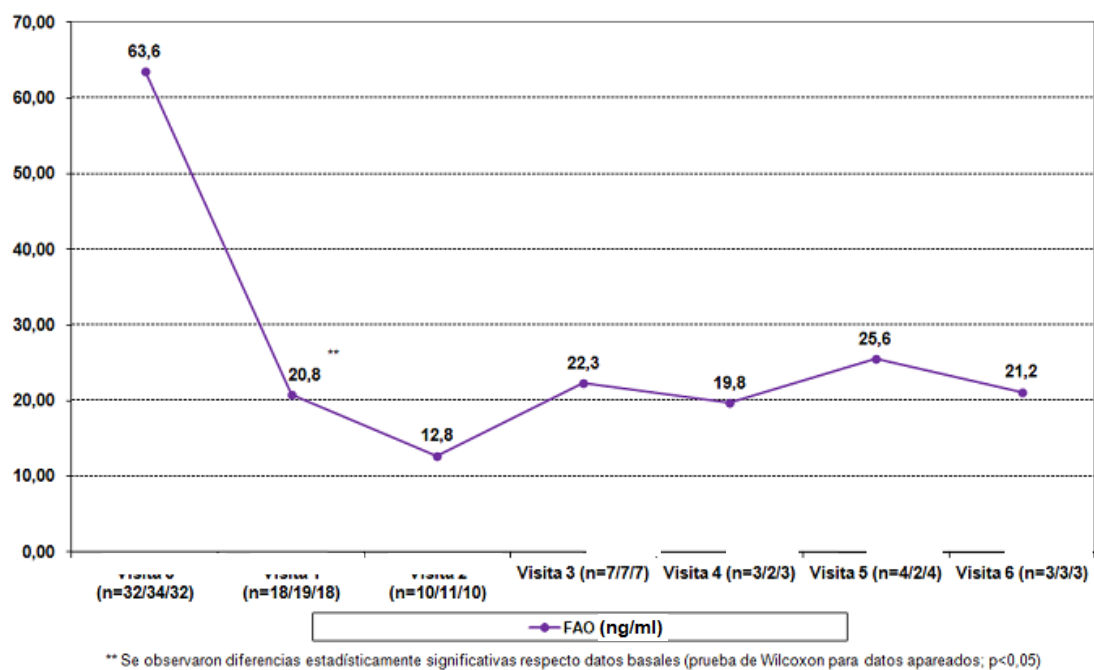


Figura 72.- Evolución de los valores medios de FAO en pacientes con cáncer de vejiga.

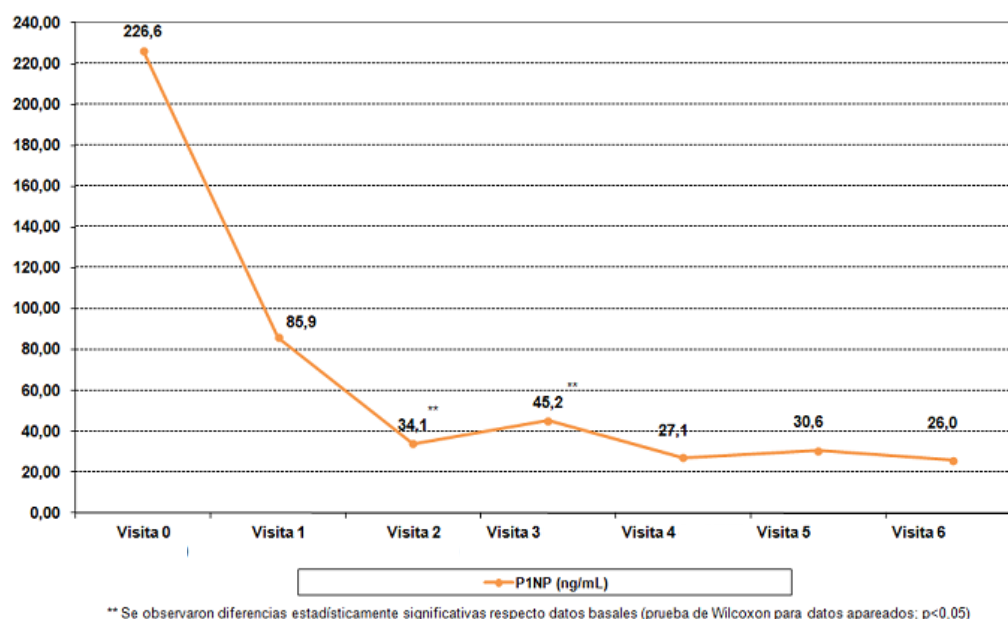


Figura 73.- Evolución de los valores medios de PINP en pacientes con cáncer de vejiga.

Todos los MRO presentaron una disminución en sus niveles estadísticamente significativa en las primeras visitas respecto a la situación basal. ($p < 0,01$, Test de Wilcoxon para muestras apareadas). Existe una buena correlación entre β -CTX y PINP durante las primeras visitas del seguimiento, relacionada probablemente con la respuesta al tratamiento.

4.2.1.2. Normalización de los marcadores de remodelado óseo durante el estudio

Las siguientes figuras (74, 75 y 76) muestran la normalización de los valores de los MRO de los pacientes estudiados a lo largo del tiempo. Se muestran los valores normales y patológicos de cada MRO en cada visita, a lo largo del estudio.

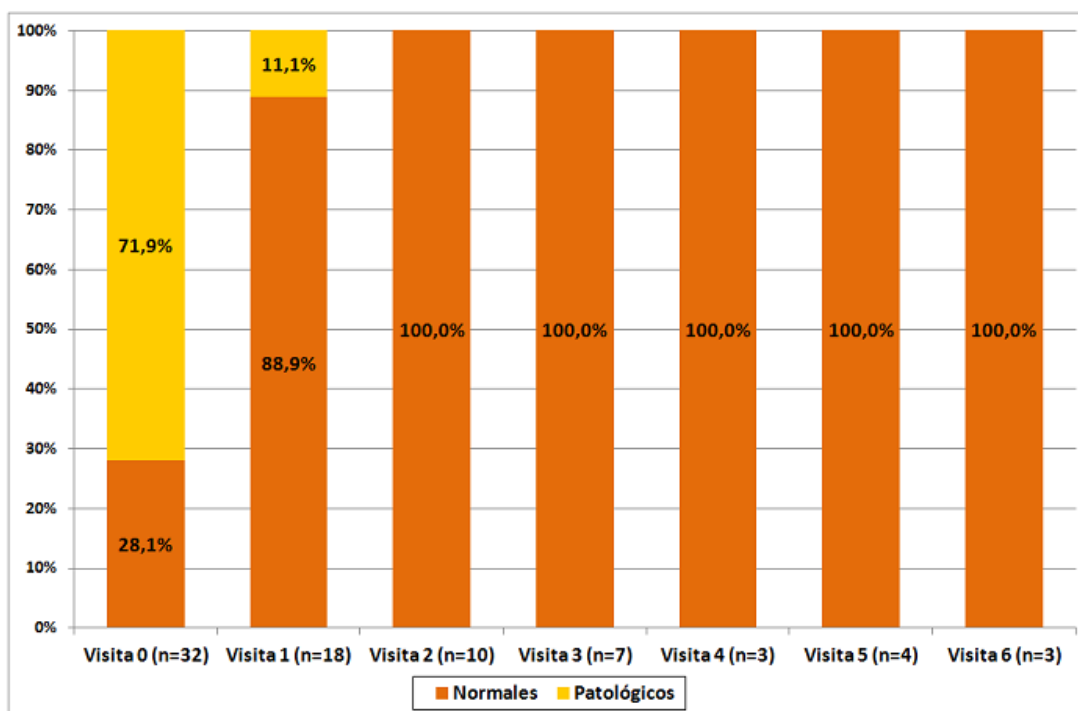


Figura 74.- Normalización de los valores medios de β -CTX en los pacientes con cáncer de vejiga.

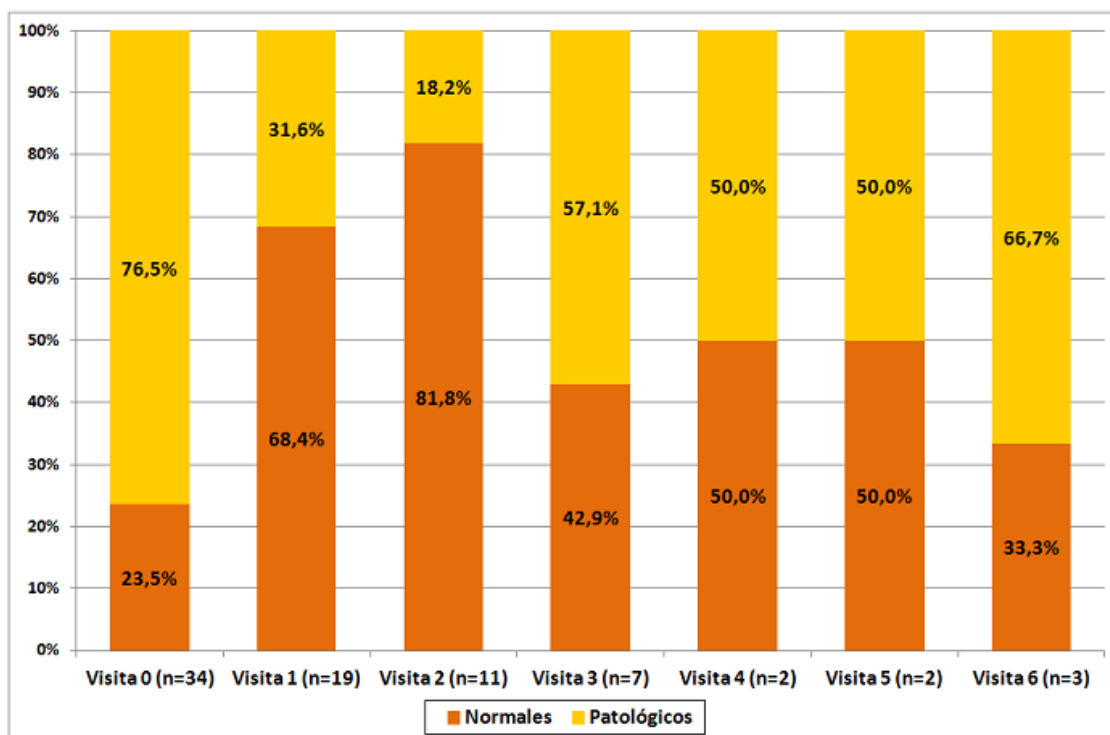


Figura 75.- Normalización de los valores medios de FAO en los pacientes con cáncer de vejiga.

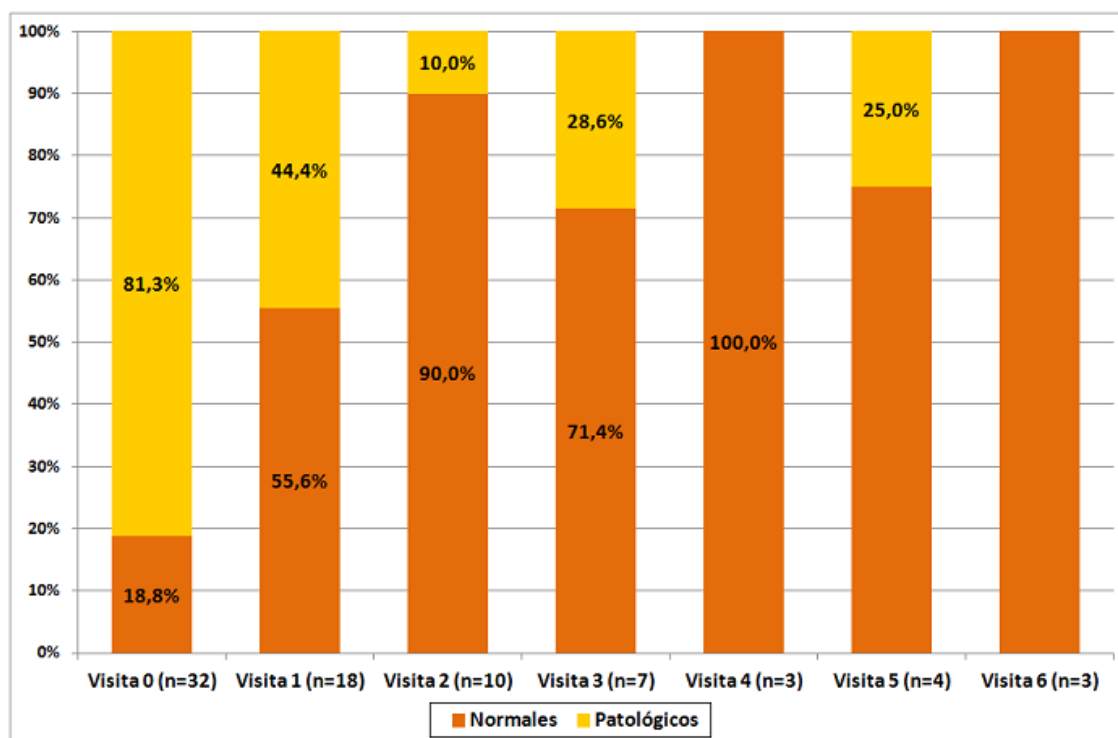


Figura 76.- Normalización de los valores medios de PINP en los pacientes con cáncer de vejiga.

Se evaluó el cambio relativo entre las distintas visitas con respecto a la visita basal para los tres MRO, en términos de normalidad o nivel patológico. Según muestra la figura 58, el 64,7% de los pacientes con β -CTX alterada se normalizaron en la visita 1, mejorando todos los pacientes en la visita 2. Este cambio en la visita 1 fue significativo ($p=0.02$, test de McNemar). Todos los pacientes mantuvieron niveles normales durante el seguimiento a partir de la visita 2.

Respecto a FAO (figura 75), un 53% de pacientes con cifras elevadas las normalizó en la primera visita, y ninguno empeoró sus niveles en este momento ($p=0.01$, test de McNemar), aunque un 20% de los pacientes aún presentaban valores patológicos.

PINP presentó cambios en sus cifras respecto a la visita basal, mejorando o empeorando según se muestra en la figura 76, pero ninguno de estos cambios demostró ser estadísticamente significativo.

4.2.2. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CANCER DE VEJIGA Y METÁSTASIS ÓSEAS TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

4.2.2.1. Supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga

Se reclutaron 41 pacientes en 25 centros hospitalarios, de los cuales, 34 fueron válidos para el estudio. La supervivencia global de los pacientes, definida como el tiempo entre el inicio del tratamiento con ácido zoledrónico y el fallecimiento, fue de tan sólo 8.9 meses de mediana (IC95%: 2,6-15,3). Sólo 9 pacientes finalizaron el estudio, produciéndose las pérdidas por fallecimiento (19), criterios clínicos (2) y pérdida de seguimiento (4).

En la figura 77 se muestra la curva de supervivencia de los pacientes estudiados.

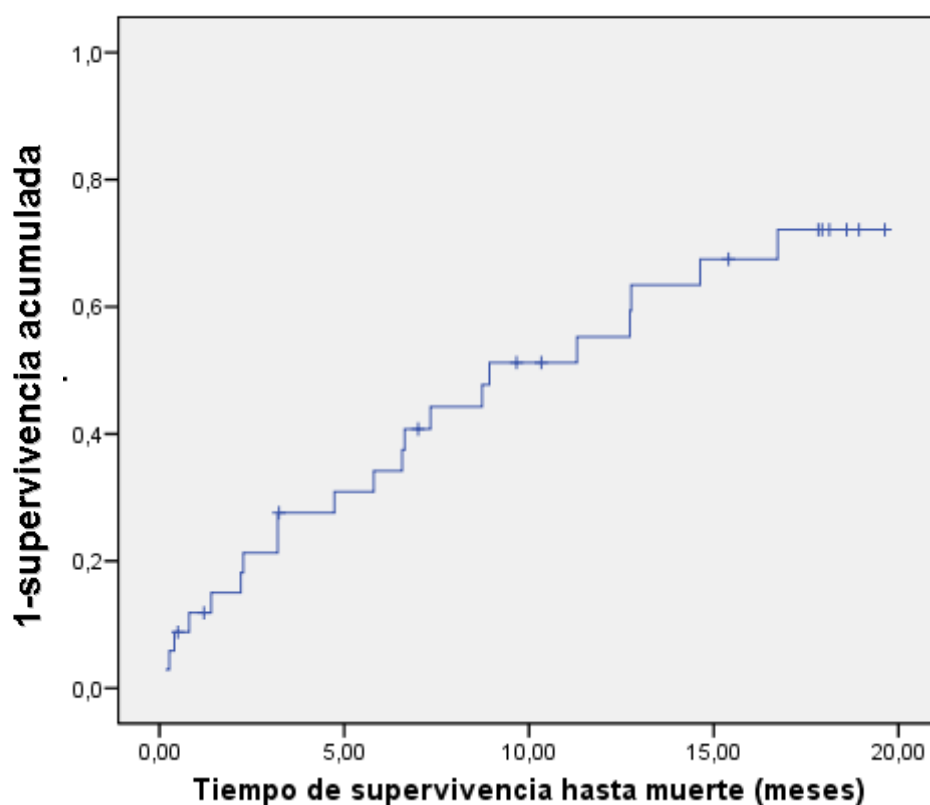


Figura 77.- Curva de supervivencia de los 34 pacientes con cáncer de vejiga.

4.2.2.2. Estado funcional ECOG de los pacientes con cáncer de vejiga

En la figura 78 se muestra la evolución del estado funcional ECOG durante el seguimiento. Como puede observarse, la mayoría de los pacientes presentaban un estado ECOG entre 0 y 2.

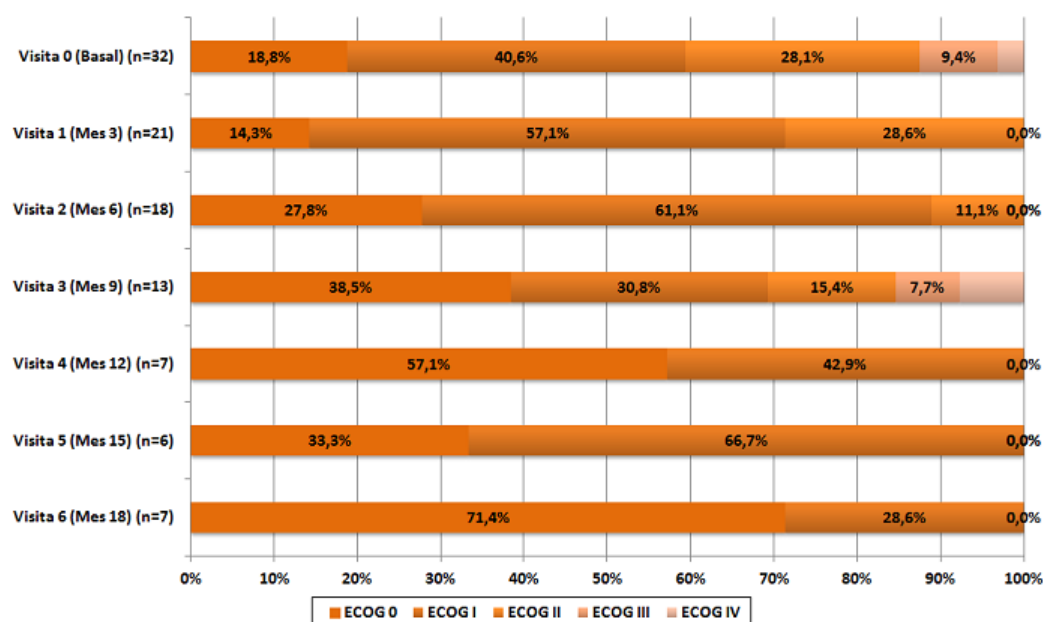


Figura 78.- Evolución del estado funcional ECOG de los pacientes con cáncer de vejiga.

4.2.2.3. Aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con cáncer de vejiga

El 50% de los pacientes habían presentado al menos un ERE previo a la entrada en el estudio. Durante éste, el 41,2% de los pacientes volvieron a presentar un nuevo ERE, siendo el más frecuente el dolor severo (32,4%). En la visita 1, se observó la aparición de nuevos EREs en un 25% de los pacientes; en la visita 2, en un 21%; en la visita 3 en un 43%; en la visita 4 en un 12,5%; en la visita 5 en un 25% y en la visita 6 en ningún paciente.

De los 17 pacientes sin EREs previos, un 47,1% sufrieron un ERE a lo largo del estudio. De los 17 pacientes con EREs previos, un 35,3% sufrieron un nuevo ERE a lo largo del estudio. Haber presentado un ERE previamente no supuso un aumento en la incidencia de nuevos EREs (prueba de Chi-Cuadrado, $p=0,486$).

El tiempo medio de aparición del nuevo ERE fue de 9,9 meses (IC95%: 4,4-15,3). En los pacientes que no habían tenido un ERE previo, la mediana fue de 10 meses, y en los que sí lo habían presentado, de 7 meses.

La figura 79 muestra el tiempo transcurrido hasta la aparición de un nuevo ERE en los pacientes con CV y metástasis óseas, tratados con ácido zoledrónico.

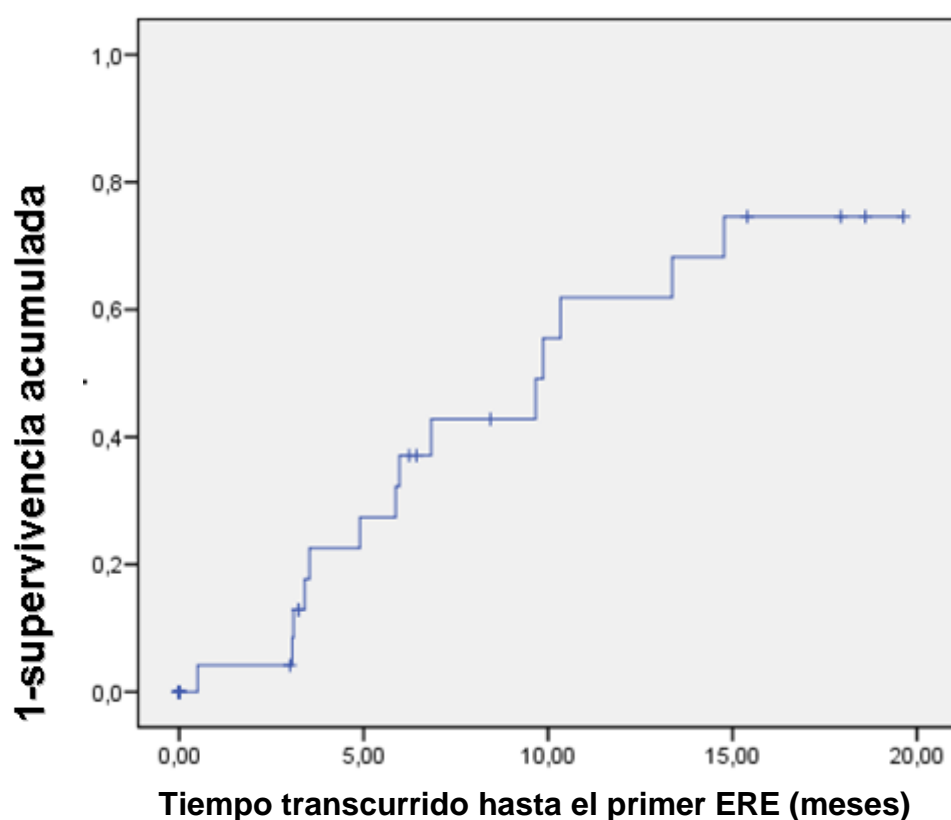


Figura 79.- Tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento relacionado con el esqueleto en los pacientes con cáncer de vejiga.

4.2.2.4. Evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes con cáncer de vejiga

El tratamiento más frecuente fue la quimioterapia, tanto neoadyuvante como adyuvante. La radioterapia fue utilizada en el 32% de los pacientes. Durante el estudio, ningún paciente fue sometido a cirugía vesical.

Al evaluar la respuesta al tratamiento en cada visita de los pacientes que continuaban en estudio, menos de la mitad presentaban enfermedad estable.

En cuanto a la evolución de las metástasis óseas, sólo se realizó gammagrafía en la visita 2 a 11 pacientes (mes 6), en la visita 4 a 6 pacientes (mes 12) y en la visita 6 a 2 pacientes (mes 18). De estos pacientes, el 27,3%, el 50% y el 50%, respectivamente, mostraron progresión de la enfermedad ósea.

El 100% de los pacientes recibía ácido zoledrónico para las metástasis óseas. Muchos de ellos tomaban también otros tratamientos para el dolor producido por las metástasis.

La figura 80 muestra la evolución de la proporción de pacientes que recibieron cada tipo de tratamiento para el dolor en cada una de las visitas, a lo largo del estudio.

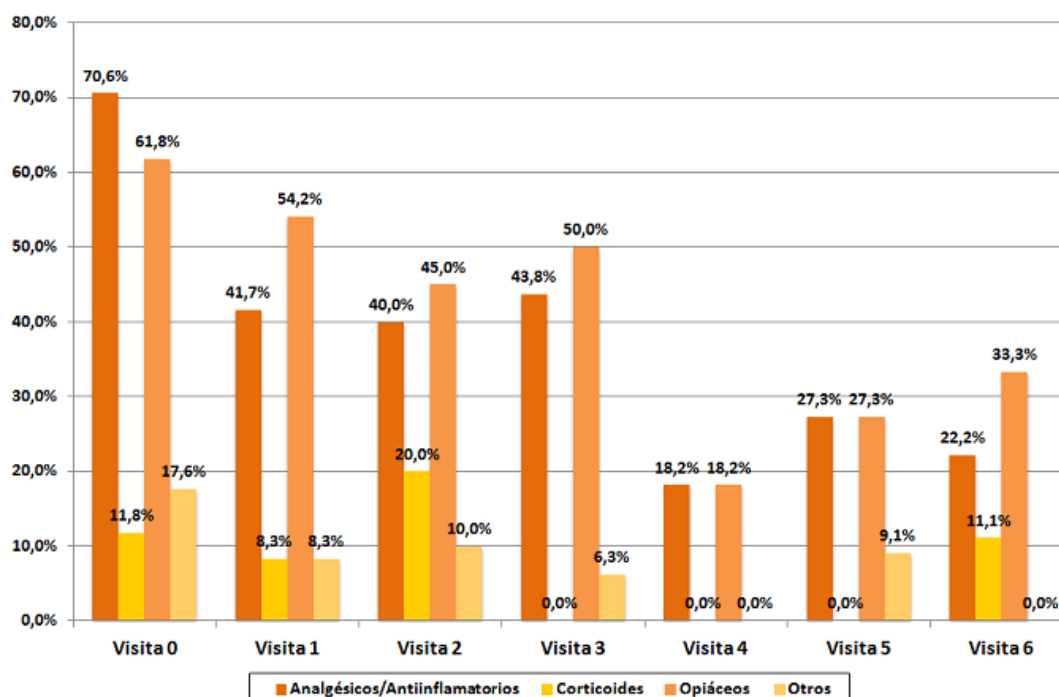


Figura 80.- Evolución del tratamiento administrado para el dolor en los pacientes con cáncer de vejiga.

4.2.3. CAPACIDAD DE LOS MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO PARA PREDECIR LA EVOLUCION CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA Y METÁSTASIS ÓSEAS TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

A continuación, presentamos los análisis realizados con objeto de estudiar la capacidad predictiva de los MRO respecto a mortalidad, aparición de EREs y progresión de la enfermedad.

4.2.3.1. Curvas ROC para el análisis de la mortalidad en pacientes con cáncer de vejiga

Presentamos las curvas ROC realizadas para analizar la capacidad predictiva de los marcadores respecto a la mortalidad de los pacientes con CV y metástasis óseas, tras tratamiento con AZ. Con estas curvas ROC obtendremos los puntos de corte que maximizan la sensibilidad y especificidad de cada MRO para predecir la evolución clínica de los pacientes.

A. Curvas ROC realizadas según los valores basales de los MRO para el análisis de la mortalidad en pacientes con cáncer de vejiga

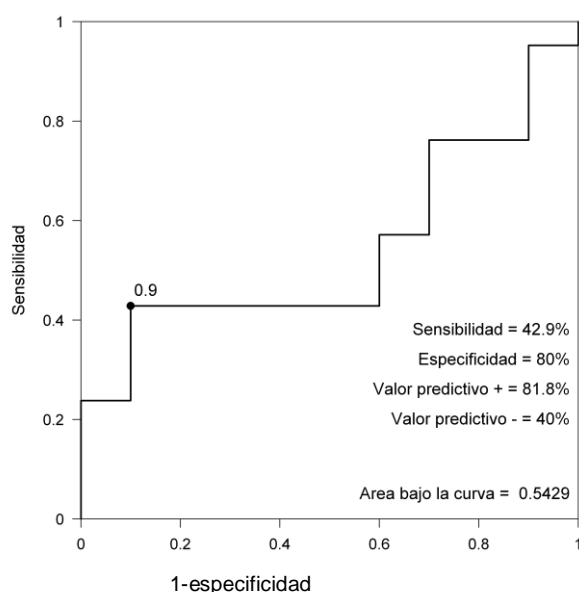


Figura 81.- Curva ROC según los valores basales de β -CTX para mortalidad en el cáncer de vejiga.

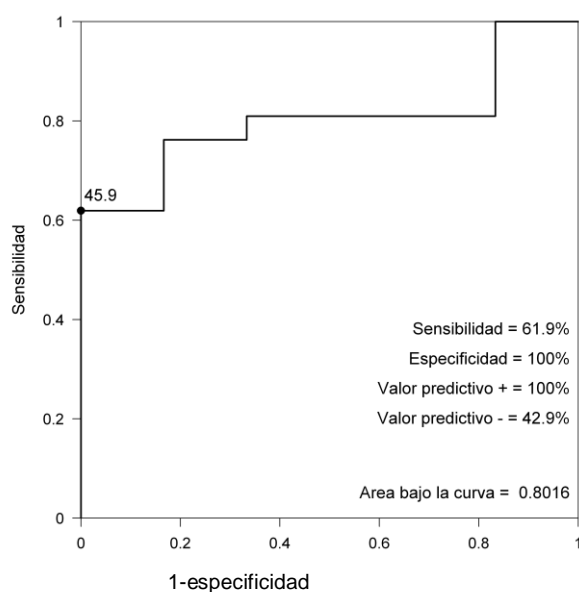


Figura 82.- Curva ROC según los valores basales de FAO para mortalidad en el cáncer de vejiga.

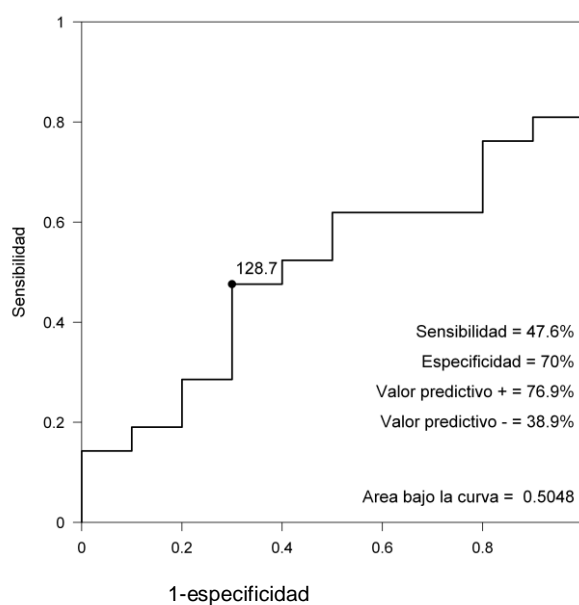


Figura 83.- Curva ROC según los valores basales de PINP para mortalidad en el cáncer de vejiga.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 81, 82 y 83), el área bajo la curva para FAO se encuentra por encima de 0,7 (0,8), por lo que sus valores basales se encuentran asociados a la mortalidad de los pacientes (figura 82). En el caso de β -CTX

y PINP, del área bajo la curva no puede inferirse que sus valores basales puedan ser discriminatorios para predecir la mortalidad en estos pacientes.

B. Curvas ROC realizadas según el cambio en los valores basales de los MRO en la visita 1 con respecto a la situación basal en pacientes con cáncer de vejiga

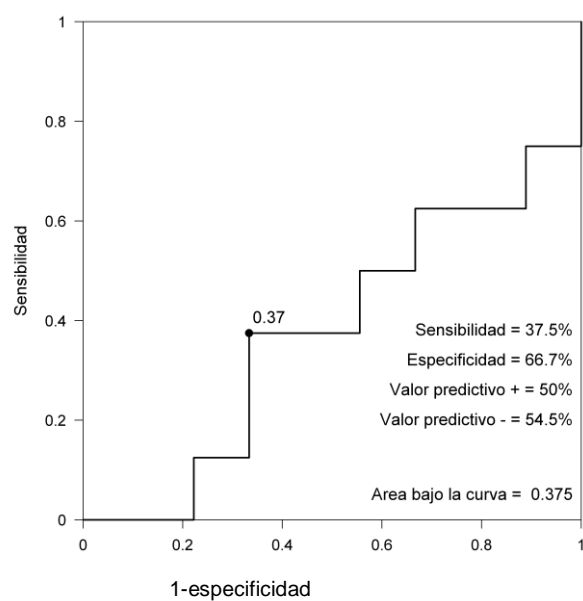


Figura 84.- Curva ROC según el cambio en los valores de β -CTX entre la visita basal y la visita 1 para mortalidad en el cáncer de vejiga.

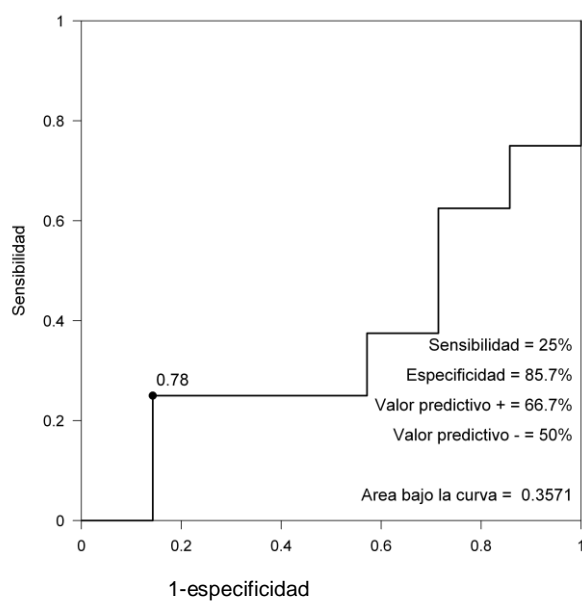


Figura 85.- Curva ROC según el cambio en los valores de FAO entre la visita basal y la visita 1 para mortalidad en el cáncer de vejiga

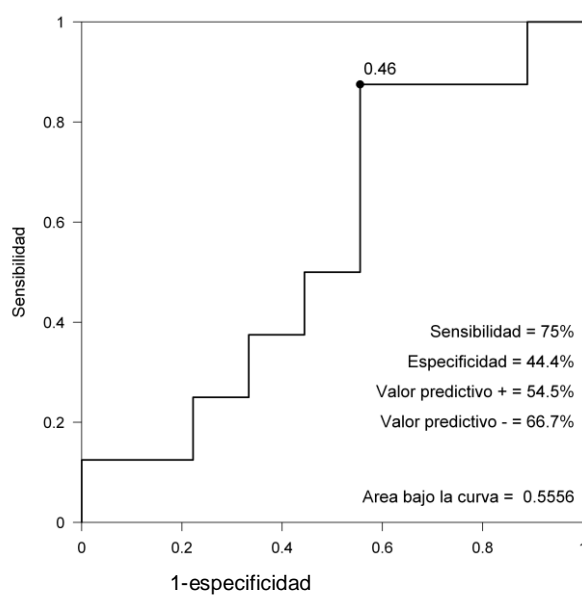


Figura 86.- Curva ROC según el cambio en los valores de PINP entre la visita basal y la visita 1 para mortalidad en el cáncer de vejiga

Según se puede observar en estas curvas (figuras 84, 85 y 86), dados los valores del área bajo la curva, el cambio en la visita 1 respecto a los valores basales de los MRO no tiene ningún valor discriminatorio para predecir la mortalidad en estos pacientes.

4.2.3.2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de la mortalidad de los pacientes con cáncer de vejiga

Una vez realizadas las curvas ROC, hemos realizado las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier de acuerdo a los siguientes criterios:

- Valores normales o patológicos en la visita basal.
- Valores en la visita basal por encima o por debajo del punto obtenido como óptimo en la curva ROC.
- Cambios relativos entre la primera visita y la basal, por encima y por debajo del punto obtenido como óptimo en la curva ROC.
- De los pacientes con valores patológicos en la situación basal, aquéllos que normalizan o no los valores en la visita 1.

A continuación, mostramos los resultados obtenidos con este análisis.

A. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según valores basales normales o patológicos de los MRO para el análisis de la mortalidad de los pacientes con cáncer de vejiga

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la supervivencia de los pacientes con valores basales normales o patológicos de los MRO.

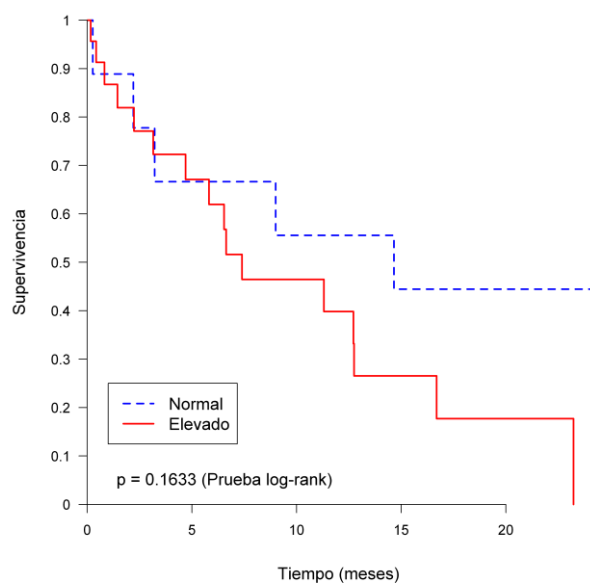


Figura 87.- Curva de supervivencia según valor de β -CTX basal (normal o elevado) para mortalidad en el cáncer de vejiga.

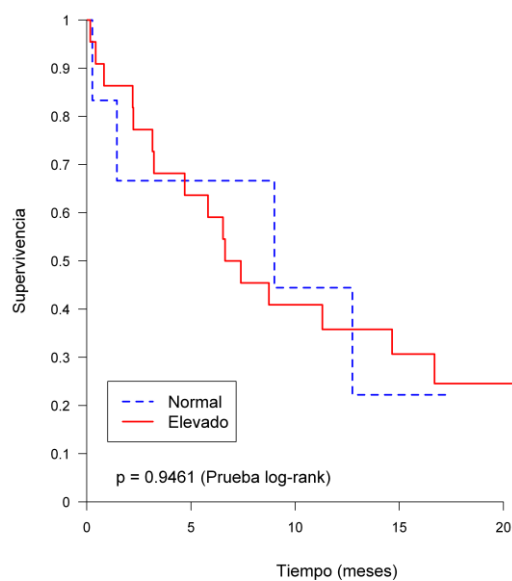


Figura 88.- Curva de supervivencia según valor de FAO basal (normal o elevada) para mortalidad en el cáncer de vejiga.

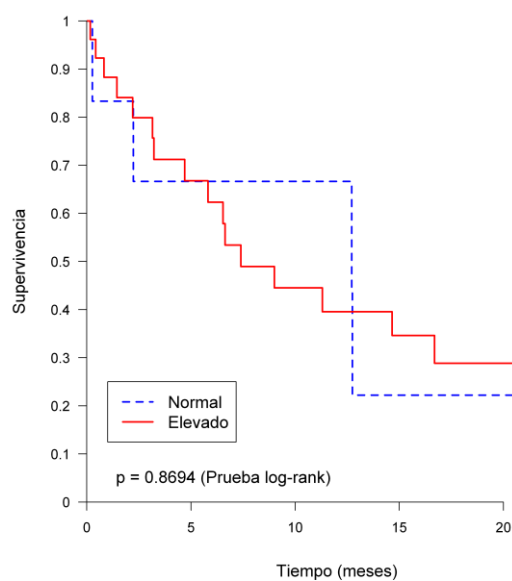


Figura 89.- Curva de supervivencia según valor de PINP basal (normal o elevado) para mortalidad en el cáncer de vejiga.

Según estas curvas (figuras 87, 88 y 89), ninguno de los marcadores no demostró estar asociado a la mortalidad.

B. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según valores basales de los MRO superiores o inferiores al punto de corte ROC para el análisis de la mortalidad de los pacientes con cáncer de vejiga

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la supervivencia de los pacientes con valores basales de los MRO superiores o inferiores respecto al punto de corte de mayor especificidad y sensibilidad determinado en las curvas ROC.

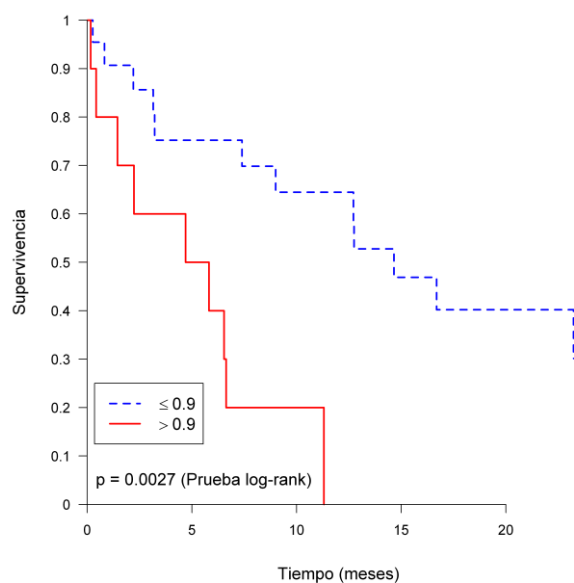


Figura 90.- Curva de supervivencia según β -CTX basal superior o inferior al punto de corte ROC (0,9 ng/ml) para mortalidad en el cáncer de vejiga.

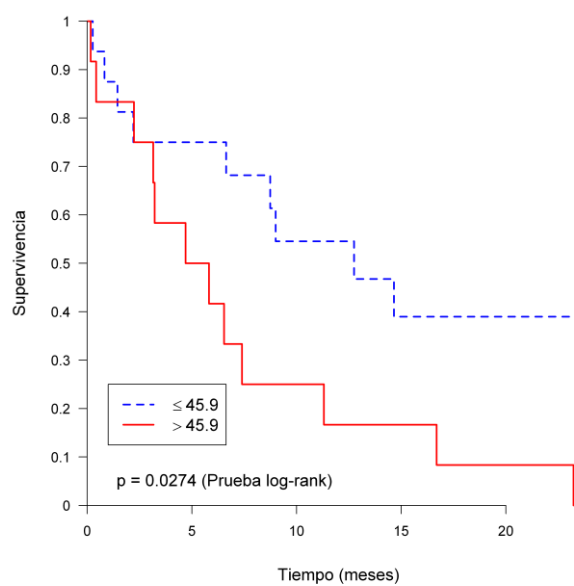


Figura 91.- Curva de supervivencia según FAO basal superior o inferior al punto de corte ROC (45,9 ng/ml) para mortalidad en el cáncer de vejiga.

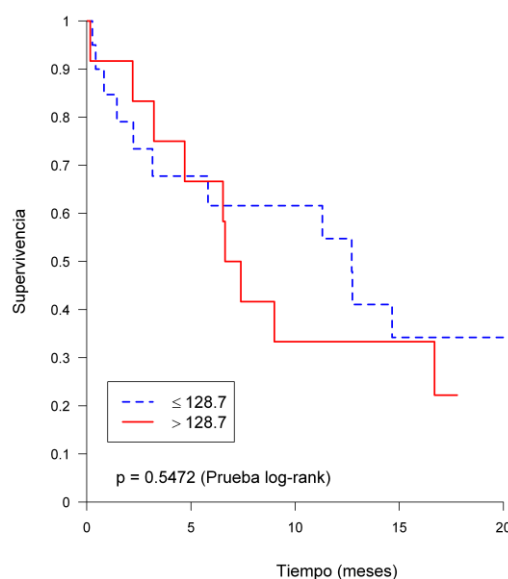


Figura 92.- Curva de supervivencia según PINP basal superior o inferior al punto de corte ROC (128,7 ng/ml) para mortalidad en el cáncer de vejiga.

Según estas curvas (figuras 90, 91 y 92), la presencia de un valor basal de β -CTX (figura 90) o FAO (figura 91) por encima del punto de corte ROC se encuentra relacionado con un aumento en la mortalidad de los pacientes. PINP no demostró ninguna significación estadística.

C. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según cambios relativos de los MRO en la visita 1 respecto al valor inicial para el análisis de la mortalidad de los pacientes con cáncer de vejiga

A continuación mostramos los resultados encontrados al comparar el cambio relativo entre la visita 1 y la basal, por encima y por debajo del corte ROC obtenido previamente. Analizamos la mortalidad comparando estos dos grupos de pacientes.

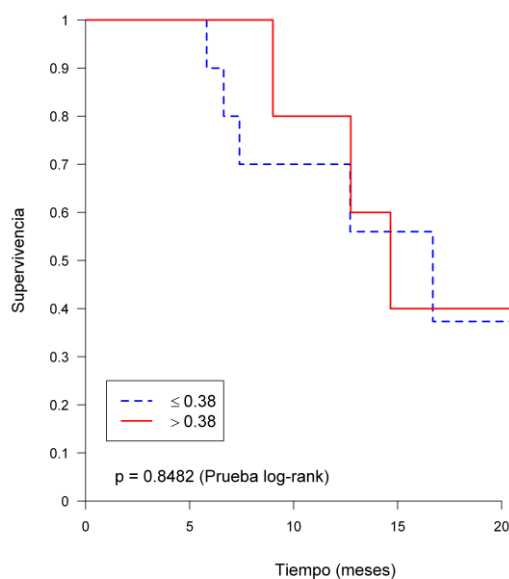


Figura 93.- Curva de supervivencia según el cambio relativo de β -CTX entre la visita 1 y la basal para mortalidad en el cáncer de vejiga.

En el caso de FAO, al categorizar según estos valores uno de los grupos quedaba muy pequeño, siendo inviable estimar de forma adecuada la función de supervivencia.

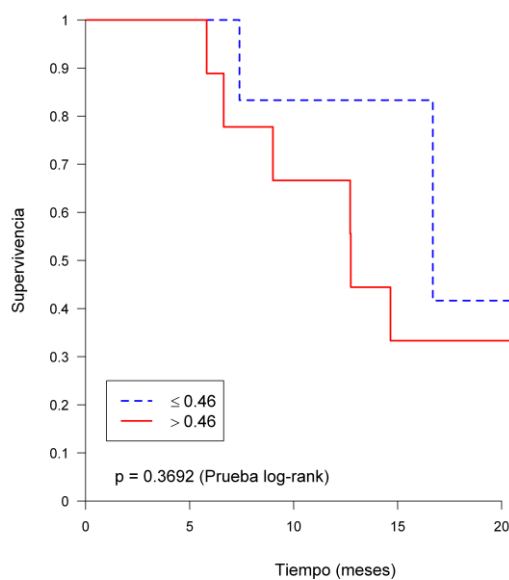


Figura 94.- Curva de supervivencia según el cambio relativo de PINP entre la visita 1 y la basal para mortalidad en el cáncer de vejiga.

Tal como se puede apreciar en las anteriores gráficas (figuras 93 y 94), ninguno de los dos marcadores se encuentra asociado a la mortalidad.

D. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la no normalización de los valores de los MRO en la visita 1 para el análisis de la mortalidad de los pacientes con cáncer de vejiga

A continuación se muestra la comparación de la mortalidad entre los pacientes que no normalizaron los valores de los MRO en la primera visita, respecto al resto.

En el caso de β -CTX y FAO, muy pocos pacientes presentaban valores elevados de β -CTX en la visita 1, por lo que no se pudieron estimar las curvas de supervivencia.

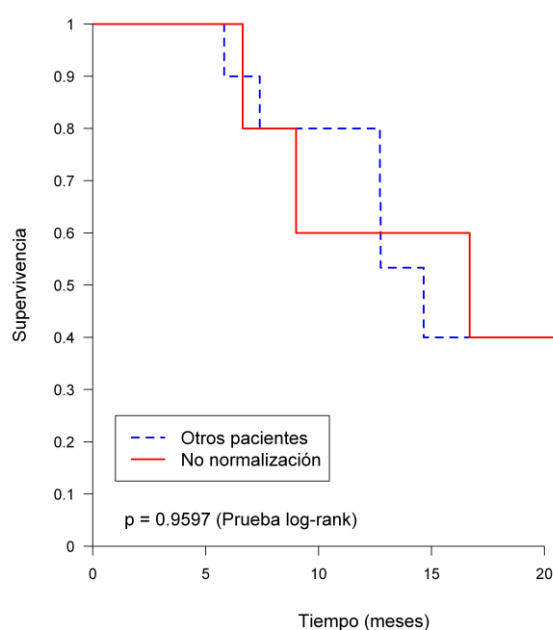


Figura 95.- Curva de supervivencia de no normalización de PINP en la visita 1 para mortalidad en el cáncer de vejiga.

Según muestra esta gráfica (figura 95), los pacientes con valores patológicos de PINP en la visita basal que no los normalizaban en la visita 1 no presentaban un aumento de la mortalidad.

4.2.3.3. Modelos de regresión de Cox univariantes para el análisis de la mortalidad de los pacientes con cáncer de vejiga

Evaluamos mediante modelos de regresión de Cox univariantes el efecto que tienen los MRO en la mortalidad. Concretamente se toman como posibles predictores los valores de cada marcador recogidos inicialmente. Los valores se categorizan en normales o elevados y según el punto de corte obtenido a partir de la curva ROC. La siguiente tabla muestra un resumen de los modelos de regresión de Cox tomando los predictores categorizados. En la tabla se indica para cada posible predictor la hazard ratio, su error estándar, su intervalo de confianza al 95% y el valor p correspondiente a la prueba que contrasta la significación estadística de la hazard ratio. Si la hazard ratio es estadísticamente significativa quiere decir que la variable se asocia con la mortalidad. La hazard ratio muestra cuántas veces superior o inferior es el riesgo de mortalidad en el grupo que se indica en comparación con el otro grupo.

Marcador	Hazard ratio	Desviación estándar	Intervalo de confianza 95%	p
<i>β-CTX</i>				
Basal elevado	2,062	1,0904	0,732 – 5,813	0,1710
Basal >0.9 (corte ROC)	3,672	1,8709	1,353 – 9,967	0,0107
Basal – visita 1>0,379	0,869	0,6377	0,206 – 3,662	0,8483
<i>FAO</i>				
Basal elevado	0,963	0,5396	0,321 – 2,888	0,9461
Basal >45.9 (corte ROC)	2,597	1,1632	1,080 – 6,248	0,0331
<i>PINP</i>				
Basal elevado	1,096	0,6119	0,367 – 3,273	0,8694
Basal >128,7 (corte ROC)	1,313	0,5949	0,540 – 3,191	0,5484
Basal – visita 1>0,46	2,053	1,6798	0,413 – 10,206	0,3793
No normalización	0,963	0,7154	0,225 – 4,130	0,9597

Tabla 8.- Modelos de regresión de Cox para el análisis de mortalidad de pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

Según se detalla en la Tabla 8, en los pacientes con valores basales de β -CTX por encima del punto de corte ROC ($>0,9$ ng/ml), el riesgo de mortalidad es de media 3,7 veces superior al de los pacientes con valores basales de β -CTX por debajo de ese valor. Asimismo, la presencia de un valor de FAO superior al punto de corte ROC ($>45,9$ ng/ml), se asoció con un aumento de la mortalidad 2,6 veces superior al resto de los pacientes.

Estos datos demuestran que parece existir una asociación entre el hecho de tener inicialmente los valores de β -CTX y FAO elevados por encima de sus respectivos puntos de corte ROC y el riesgo de mortalidad.

No se encuentra en cambio una asociación entre los valores basales de PINP y la mortalidad.

4.2.3.4. Curvas ROC para el análisis de la progresión en pacientes con cáncer de vejiga

Presentamos las curvas ROC realizadas para analizar la capacidad predictiva de los marcadores respecto a la progresión de los pacientes con CV y metástasis óseas, tras tratamiento con AZ. Con estas curvas ROC obtendremos los puntos de corte que maximizan la sensibilidad y especificidad de cada MRO para predecir la evolución clínica de los pacientes.

A. Curvas ROC realizadas según valores basales de los MRO para el análisis de la progresión en pacientes con cáncer de vejiga

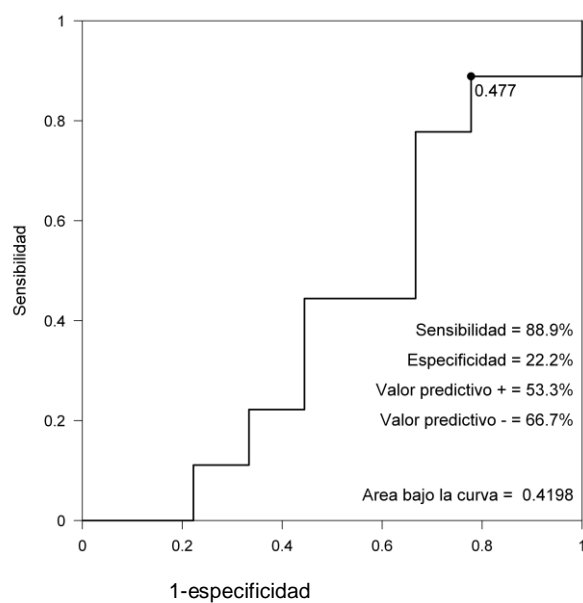


Figura 96.- Curva ROC según los valores basales de β -CTX para la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga.

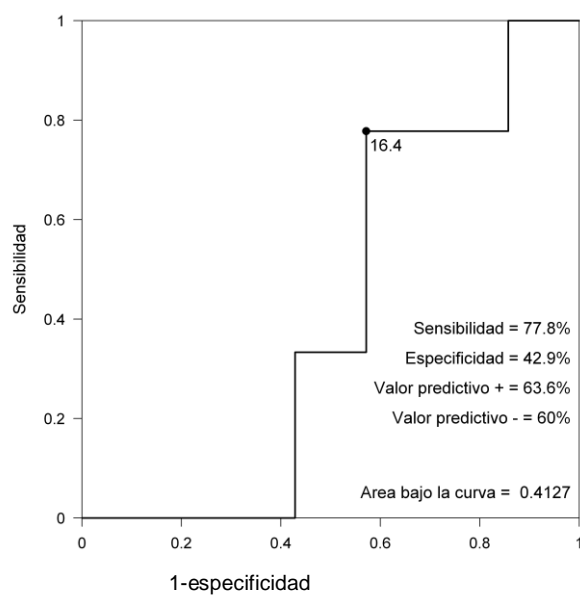


Figura 97.- Curva ROC según los valores basales de FAO para la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga.

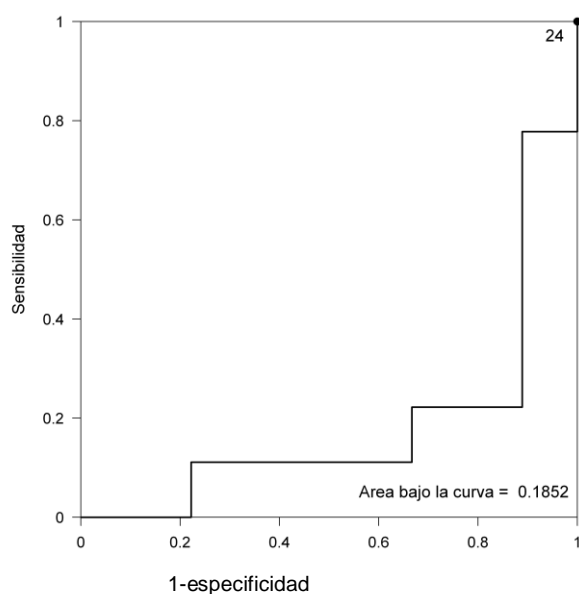


Figura 98.- Curva ROC según los valores basales de PINP para la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 96, 97 y 98), según los valores del área bajo la curva, no se puede concluir que los valores basales de los MRO tengan ningún valor discriminatorio para predecir la progresión en estos pacientes.

B. Curvas ROC realizadas según los cambios en los valores basales de los MRO en la visita 1 respecto a la situación basal para el análisis de la progresión en pacientes con cáncer de vejiga

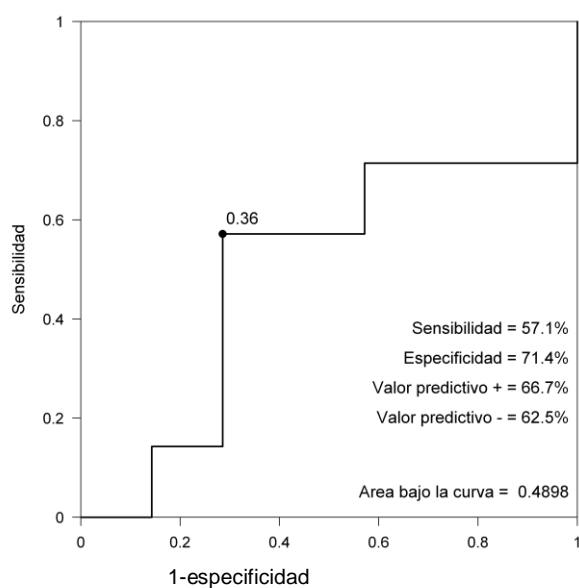


Figura 99.- Curva ROC según el cambio entre β -CTX basal y la visita 1 para la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga.

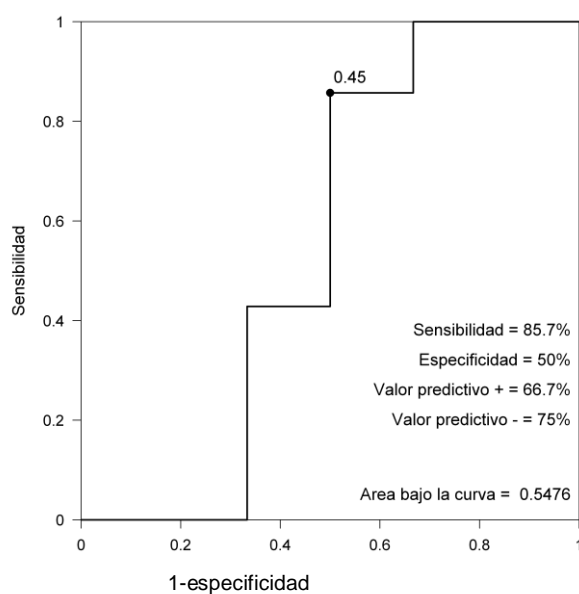


Figura 100.- Curva ROC según el cambio entre FAO basal y la visita 1 para la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga.

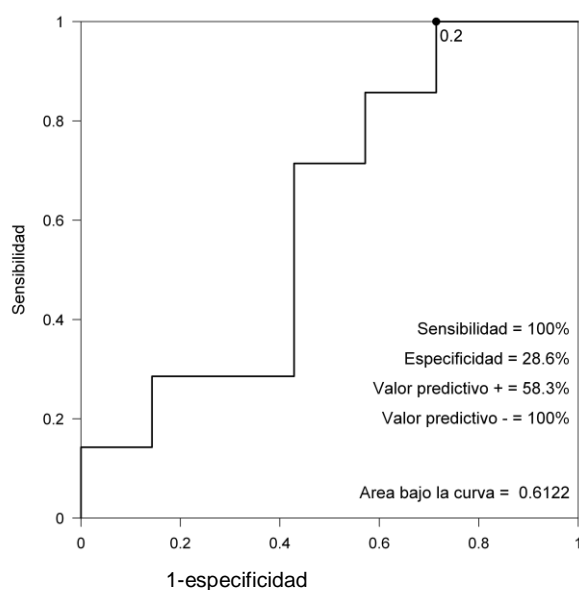


Figura 101.- Curva ROC según el cambio entre PINP basal y la visita 1 para la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 99, 100 y 101), dados los valores del área bajo la curva, el cambio en la visita 1 respecto a los valores basales de los MRO no tiene ningún valor discriminatorio para la predicción de la progresión en estos pacientes.

4.2.3.5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga

Una vez realizadas las curvas ROC, hemos realizado las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier de acuerdo a los criterios descritos en el apartado de mortalidad.

A continuación, mostramos los resultados obtenidos con este análisis.

A. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los valores basales normales o patológicos de los MRO para el análisis de la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la progresión de la enfermedad de los pacientes con valores basales normales o patológicos de los MRO.

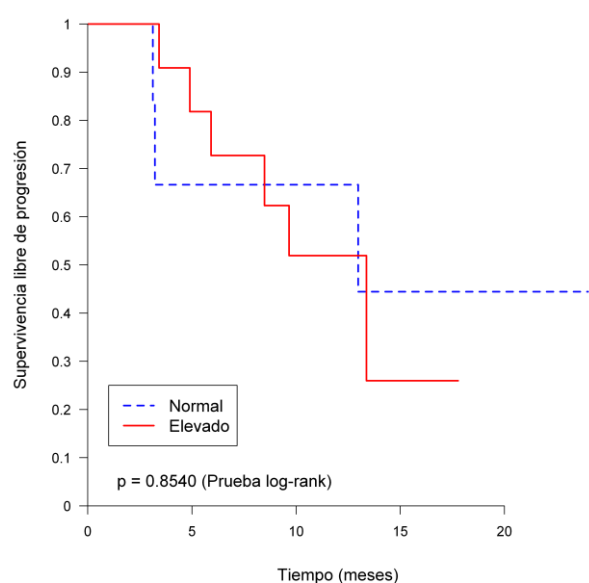


Figura 102.- Curva de supervivencia libre de progresión según valor de β -CTX basal (normal o elevado) en pacientes con cáncer de vejiga.

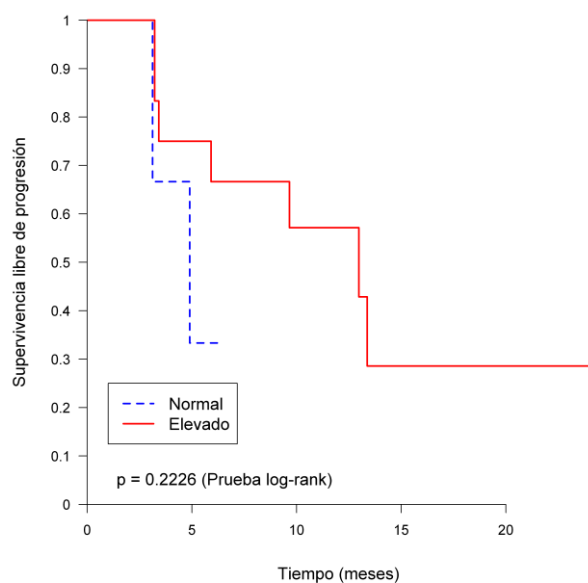


Figura 103.- Curva de supervivencia libre de progresión según valor de FAO basal (normal o elevado) en pacientes con cáncer de vejiga.

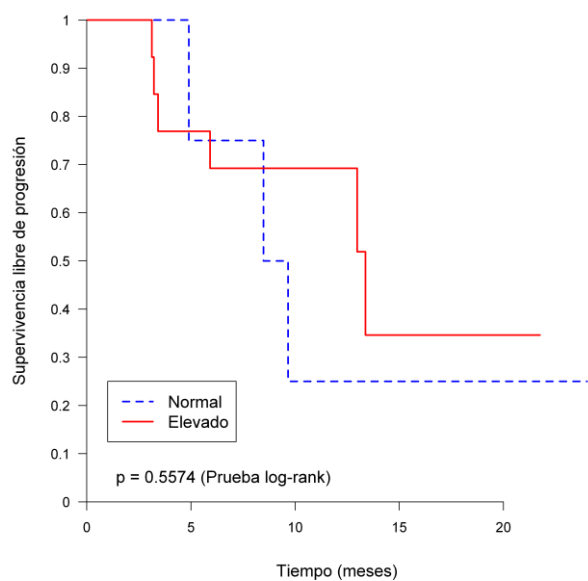


Figura 104.- Curva de supervivencia libre de progresión según valor de PINP basal (normal o elevado) en pacientes con cáncer de vejiga.

Según estas curvas (figuras 102, 103 y 104), ninguno de los MRO se encuentra asociado con un aumento en la progresión de la enfermedad.

B. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los valores basales de los MRO superiores o inferiores al punto de corte ROC para el análisis de la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la progresión de la enfermedad de los pacientes con valores basales de los MRO superiores o inferiores respecto al punto de corte de mayor especificidad y sensibilidad determinado en las curvas ROC.

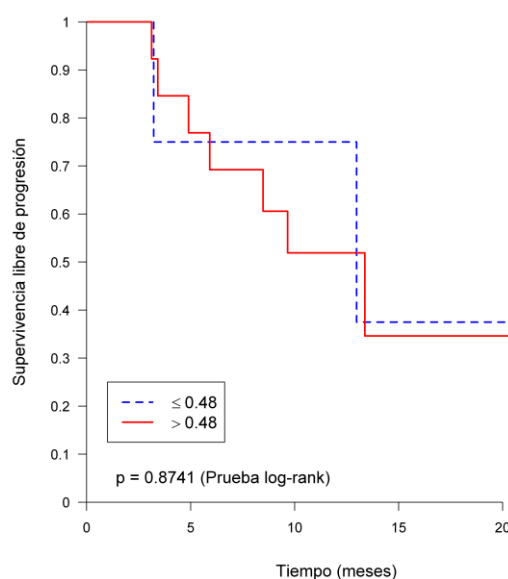


Figura 105.- Curva de supervivencia libre de progresión según β -CTX basal superior o inferior al punto de corte ROC (0,48 ng/ml) en pacientes con cáncer de vejiga.

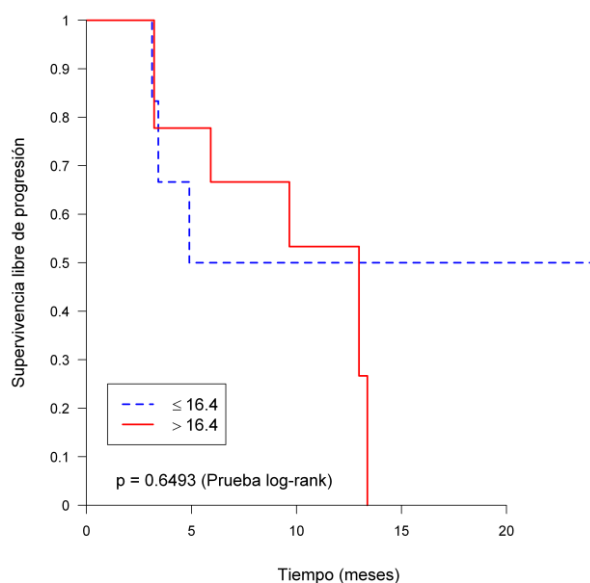


Figura 106.- Curva de supervivencia libre de progresión según FAO basal superior o inferior al punto de corte ROC (16,4 ng/ml) en pacientes con cáncer de vejiga.

Para el marcador PINP, con el punto de corte de la curva ROC, uno de los grupos constaba sólo de dos pacientes, lo cual no permitió estimar de forma adecuada la función de supervivencia.

Según estas curvas (figuras 105 y 106), ninguno de los MRO se encontraba asociado a un aumento en la progresión de la enfermedad de los pacientes.

C. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los cambios relativos de los MRO en la visita 1 respecto al valor inicial para el análisis de la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga

En este caso, al categorizar según estos valores uno de los grupos quedaba muy pequeño, lo cual hacía inviable estimar de forma adecuada la función de supervivencia.

D. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la no normalización de los valores de los MRO en la visita 1 para el análisis de la progresión de los pacientes con cáncer de vejiga

El número de pacientes que presentaban valores elevados y no los normalizaban en la visita 1 es muy pequeño, por lo que no se pudo establecer adecuadamente la función de supervivencia.

4.2.3.6. Modelos de regresión de Cox univariantes para el análisis de la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de vejiga

En este caso no se encontró ninguna asociación con los modelos de regresión de Cox, lo cual era acorde con el hecho de que no se obtuvo ningún hallazgo relevante a partir de las curvas de Kaplan-Meier. Estos hallazgos probablemente hayan sido inducidos por el pequeño número de pacientes de la serie.

Ninguno de los MRO se encontraba asociado con la progresión de la enfermedad en los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tratados con AZ.

4.2.3.7. Curvas ROC de análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer de vejiga

Presentamos las curvas ROC realizadas para analizar la capacidad predictiva de los marcadores respecto a la aparición de nuevos EREs en los pacientes con CV y metástasis óseas, tras tratamiento con AZ. Con estas curvas ROC obtendremos los

puntos de corte que maximizan la sensibilidad y especificidad de cada MRO para predecir la evolución clínica de los pacientes.

A. Curvas ROC realizadas según los valores basales de los MRO para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer de vejiga

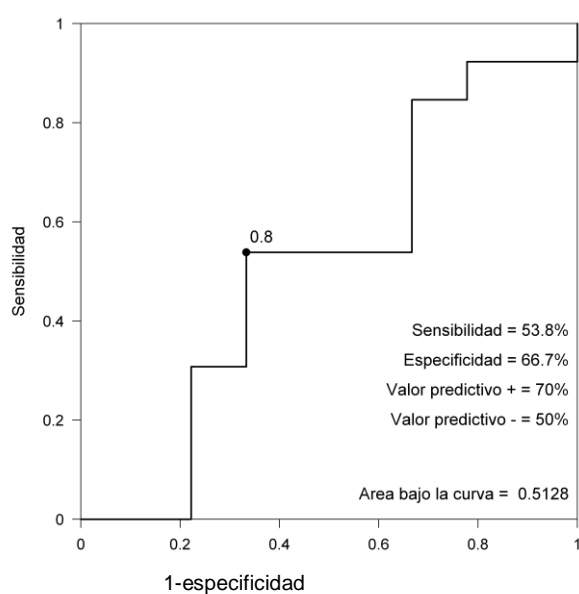


Figura 107.- Curva ROC según los valores basales de β -CTX para nuevos EREs en pacientes con cáncer de vejiga.

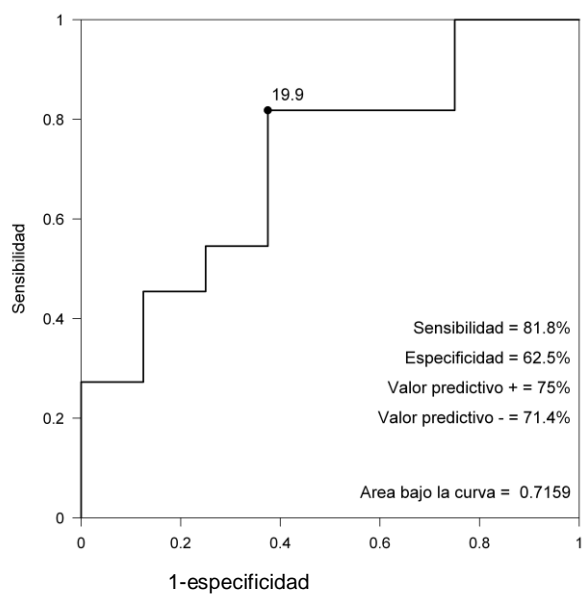


Figura 108.- Curva ROC según los valores basales de FAO para nuevos EREs en pacientes con cáncer de vejiga.

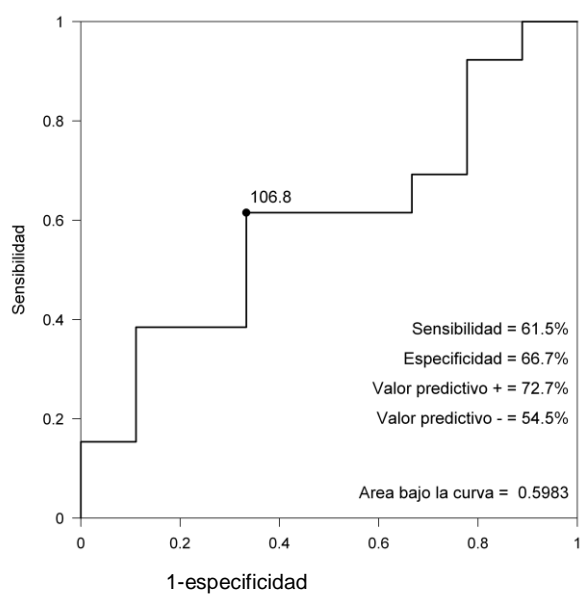


Figura 109.- Curva ROC según los valores basales de PINP para nuevos EREs en pacientes con cáncer de vejiga.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 107, 108 y 109), el área bajo la curva de FAO es superior a 0,7 (figura 108), por lo que se puede considerar que tiene un valor discriminatorio para la mortalidad en estos pacientes. El resto de los MRO no se encuentran asociados, dado que el área bajo sus curvas es inferior.

B. Curvas ROC realizadas según el cambio de los valores basales de los MRO en visita 1 respecto a situación basal para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer de vejiga

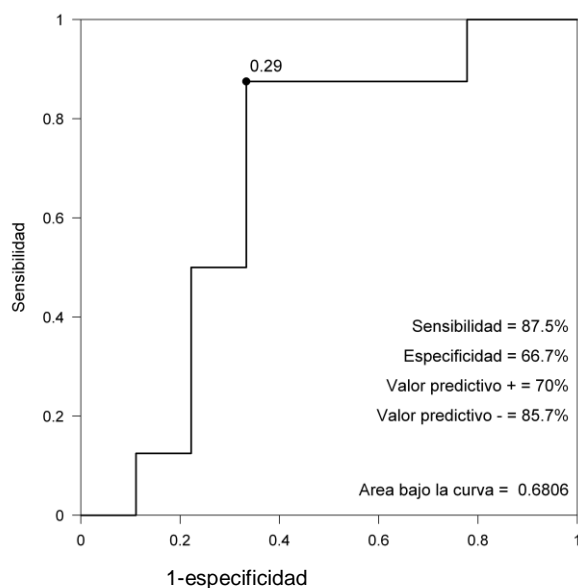


Figura 110.- Curva ROC según el cambio entre β -CTX basal y la visita 1 para nuevos EREs en pacientes con cáncer de vejiga.

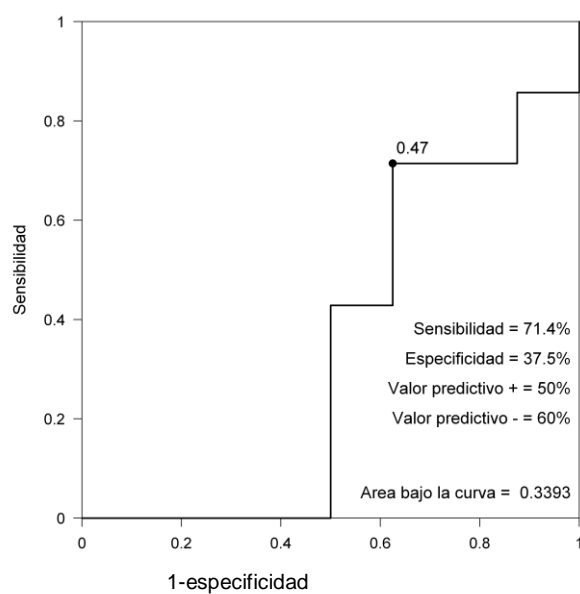


Figura 111.- Curva ROC según el cambio entre FAO basal y la visita 1 para nuevos EREs en pacientes con cáncer de vejiga.

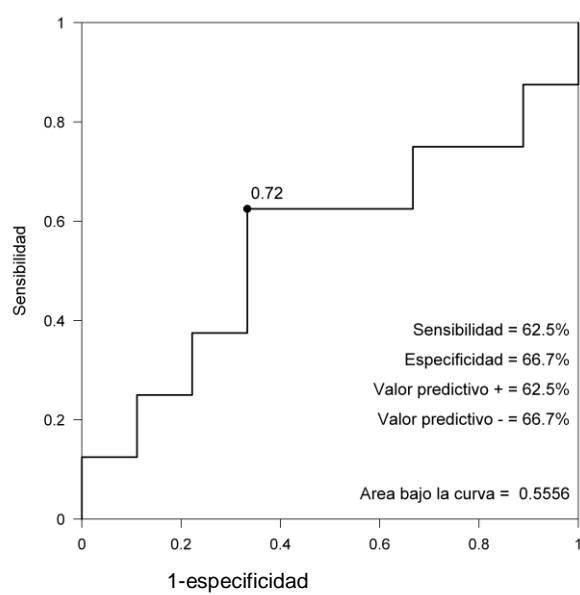


Figura 112.- Curva ROC según el cambio entre PINP basal y la visita 1 para nuevos EREs en pacientes con cáncer de vejiga.

Según se puede observar en estas curvas (figuras 110, 111 y 112), el área bajo la curva de β -CTX se aproxima a 0,7 (figura 110), por lo que se puede considerar que tiene un valor discriminatorio para la mortalidad en estos pacientes. El resto de los MRO no se encuentran asociados, dado que el área bajo sus curvas es inferior.

4.2.3.8. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con cáncer de vejiga

Una vez realizadas las curvas ROC, hemos realizado las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier de acuerdo a los criterios descritos en el apartado de mortalidad.

A continuación, mostramos los resultados obtenidos con este análisis.

A. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los valores basales normales o patológicos de los MRO para el análisis de nuevos EREs en los pacientes con cáncer de vejiga

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la aparición de nuevos EREs en los pacientes con valores basales normales o patológicos de los MRO.

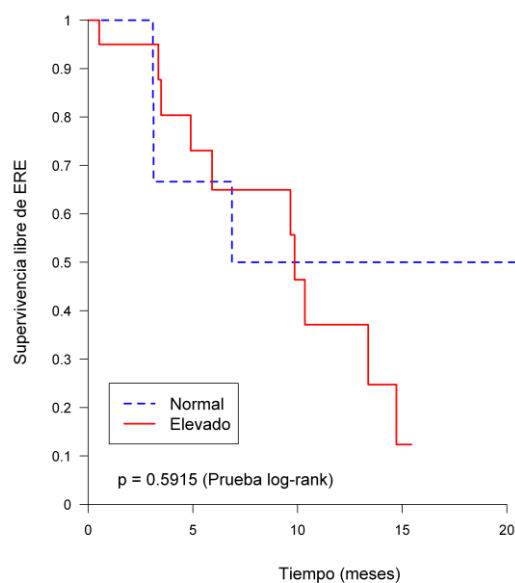


Figura 113.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según valor de β -CTX basal (normal o elevado) en pacientes con cáncer de vejiga.

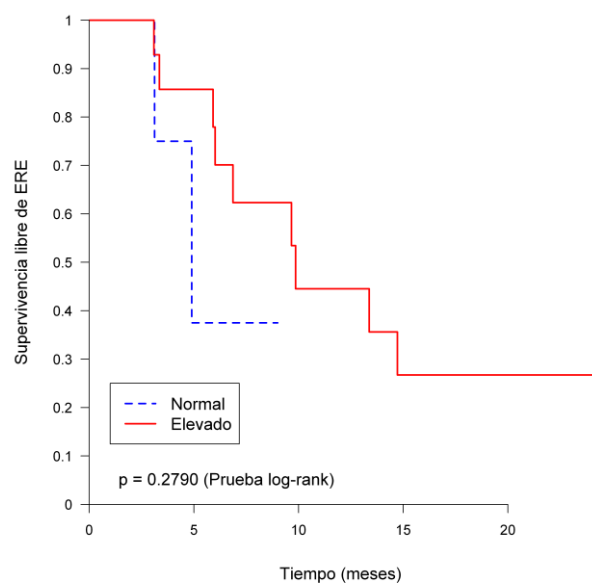


Figura 114.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según valor de FAO basal (normal o elevado) en pacientes con cáncer de vejiga.

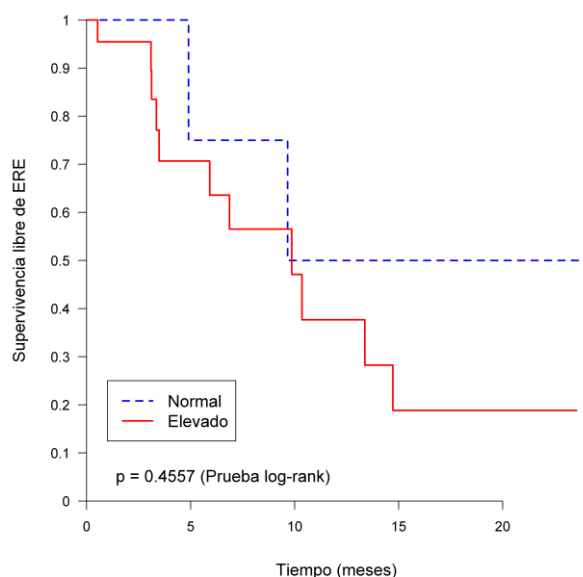


Figura 115.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según valor de PINP basal (normal o elevado) en pacientes con cáncer de vejiga.

Según estas curvas (figuras 113, 114 y 115), los valores basales patológicos de los MRO no se encuentran asociados a la aparición de nuevos EREs.

B. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los valores basales de los MRO superiores o inferiores al punto de corte ROC para el análisis de nuevos EREs en los pacientes con cáncer de vejiga

Éstos son los resultados obtenidos al comparar la aparición de nuevos EREs en los pacientes con valores basales de los MRO superiores o inferiores respecto al punto de corte de mayor especificidad y sensibilidad determinado en las curvas ROC.

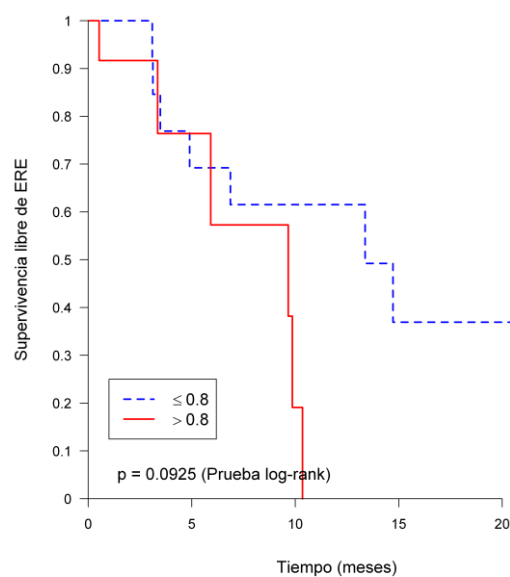


Figura 116.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según β -CTX basal superior o inferior al punto de corte ROC (0,8 ng/ml) en pacientes con cáncer de vejiga.

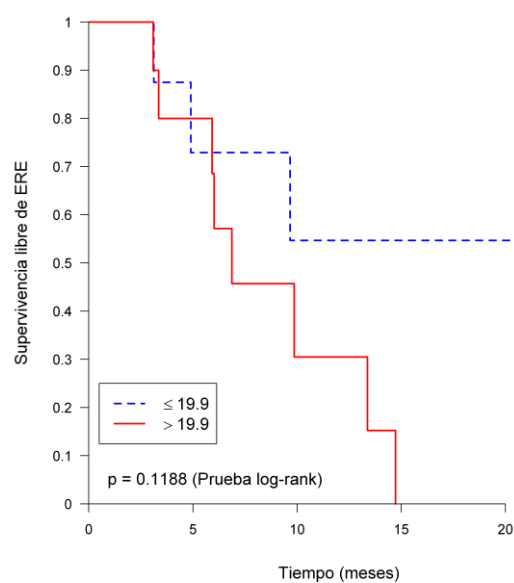


Figura 117.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según FAO basal superior o inferior al punto de corte ROC (19,9 ng/ml) en pacientes con cáncer de vejiga.

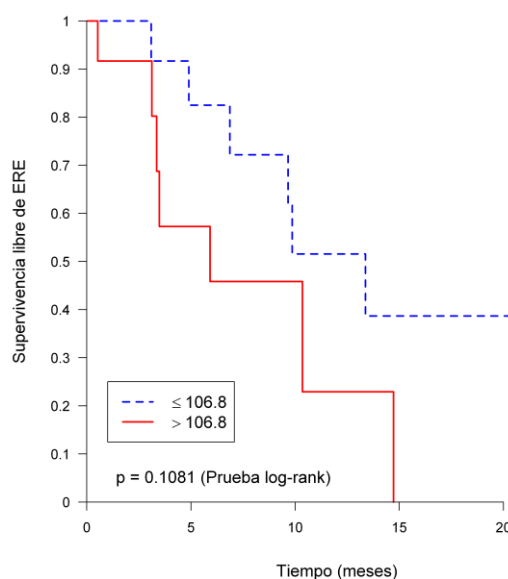


Figura 118.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según FAO basal superior o inferior al punto de corte ROC (106,8 ng/ml) en pacientes con cáncer de vejiga.

Según estas curvas (figuras 116, 117 y 118), ninguno de los MRO se encuentra relacionado con un aumento en la aparición de EREs en los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas.

C. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los cambios relativos de los MRO en la visita 1 respecto al valor inicial para el análisis de nuevos EREs en los pacientes con cáncer de vejiga

A continuación mostramos los resultados encontrados al comparar el cambio relativo entre la visita 1 y la basal, por encima y por debajo del corte ROC obtenido previamente. Analizamos la aparición de nuevos EREs comparando estos dos grupos de pacientes.

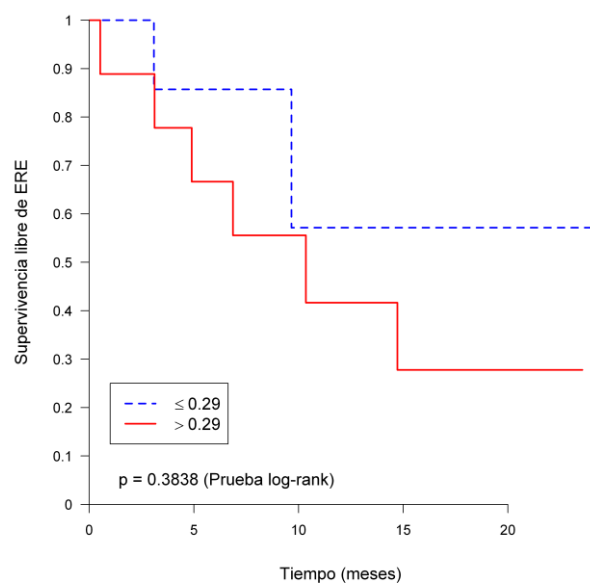


Figura 119.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según el cambio relativo de β -CTX entre la visita 1 y la basal en pacientes con cáncer de vejiga.

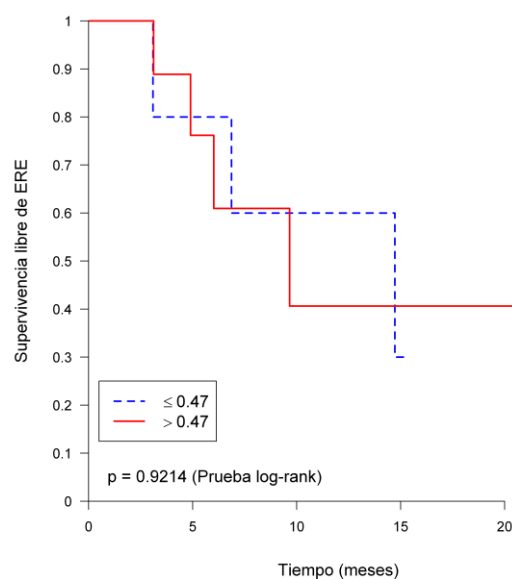


Figura 120.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según el cambio relativo de FAO entre la visita 1 y la basal en pacientes con cáncer de vejiga.

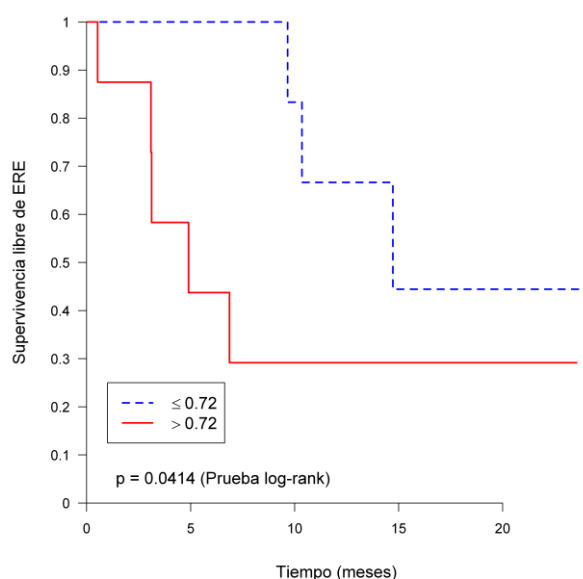


Figura 121.- Curva de supervivencia libre de nuevos EREs según el cambio relativo de PINP entre la visita 1 y la basal en pacientes con cáncer de vejiga.

Según las anteriores gráficas (figuras 119, 120 y 121), un cambio relativo de PINP entre la visita basal y la 1 por encima del punto de corte ROC (figura 121) se encuentra asociado con la aparición de nuevos EREs.

D. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la no normalización de los valores de los MRO en la visita 1 para el análisis de nuevos EREs en los pacientes con cáncer de vejiga

A continuación se muestra la comparación de la aparición de nuevos EREs en los pacientes que no normalizaron los valores de los MRO en la primera visita, respecto al resto. Tan sólo se pudo realizar esta comparación en el caso de PINP, ya que en el caso de β -CTX y FAO, muy pocos pacientes presentaban valores elevados en la visita 1, por lo que no se pudieron estimar las curvas de supervivencia con estos dos marcadores.

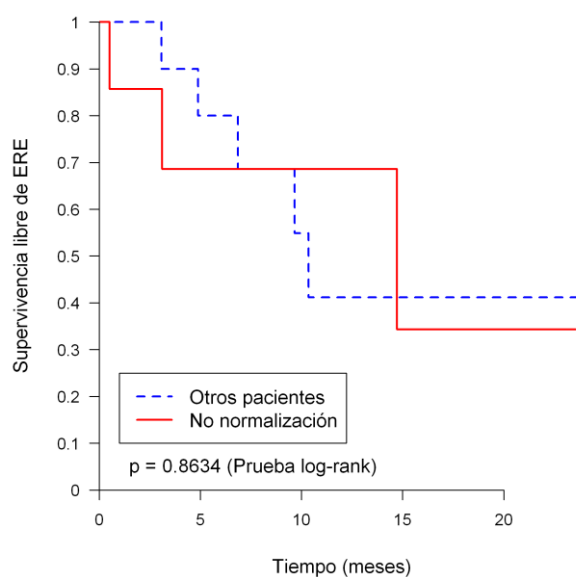


Figura 122.- Curva de supervivencia libre de EREs de los pacientes con cáncer de vejiga que no normalizaron PINP en la visita 1.

Según muestran estos resultados (figura 122), los pacientes con valores patológicos de PINP en la visita basal que no los normalizaban en la visita 1 no presentaban un aumento en la aparición de nuevos EREs.

4.2.3.9. Modelos de regresión de Cox univariantes para el análisis de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer de vejiga

Evaluamos mediante modelos de regresión de Cox univariantes el efecto que tienen los MRO en la aparición de nuevos EREs. Concretamente se toman como posibles predictores los valores de cada marcador recogidos inicialmente. Los valores se categorizan en normales o elevados y según el punto de corte obtenido a partir de la curva ROC. La siguiente tabla muestra un resumen de los modelos de regresión de COX tomando los predictores categorizados. En la tabla se indica para cada posible predictor

la hazard ratio, su error estándar, su intervalo de confianza al 95% y el valor p correspondiente a la prueba que contrasta la significación estadística de la hazard ratio. Si la hazard ratio es estadísticamente significativa quiere decir que la variable se asocia con la aparición de nuevos EREs. La hazard ratio muestra cuántas veces superior o inferior es el riesgo de aparición de EREs en el grupo que se indica en comparación con el otro grupo.

Marcador	Hazard ratio	Desviación estándar	Intervalo de confianza 95%	p
<i>β-CTX</i>				
Basal elevado	1,427	0,9509	0,387 – 5,268	0,5933
Basal >0,8 (corte ROC)	2,714	1,6730	0,811 – 9,085	0,1053
Basal- visita 1 >0,293	2,018	1,6597	0,403 – 10,115	0,3931
<i>FAO</i>				
Basal elevado	0,408	0,3485	0,076 – 2,178	0,2939
Basal >19,9 (corte ROC)	2,819	1,9485	0,727 – 10,925	0,1337
Basal- visita 1 >0,471	0,927	0,7149	0,204 – 4,203	0,9215
<i>PINP</i>				
Basal elevado	1,764	1,3599	0,389 – 7,993	0,4616
Basal >106,8 (corte ROC)	2,418	1,3681	0,797 – 7,330	0,1187
Basal - visita 1 >0,722	4,206	3,1782	0,957 – 18,495	0,0573
No normalización	1,136	0,8396	0,267 – 4,837	0,8635

Tabla 9.- Modelos de regresión de Cox para el análisis de aparición de nuevos EREs de pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

Estos datos (tabla 9) demuestran que no existe ninguna asociación entre la aparición de nuevos EREs y los valores basales de los MRO.

4.2.4. RESUMEN DE RESULTADOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA Y METÁSTASIS ÓSEAS TRAS TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

La mayoría de las áreas bajo la curva ROC de cada MRO son inferiores a 0,7, por lo que las tres variables consideradas no tienen ningún poder discriminatorio para predecir la mortalidad, la progresión o la aparición de nuevos EREs. Tan sólo el área bajo la curva de los valores basales de FAO para la mortalidad se encuentra por encima de 0,7 (figura 82), por lo que se puede considerar que presenta capacidad para predecir la mortalidad en estos pacientes. Asimismo, el área bajo la curva de los valores basales de FAO (figura 108) y el cambio relativo de β -CTX respecto a los nuevos EREs (figura 110) se encuentran cerca de 0,7, por lo que podrían llegar a ser predictores de la aparición de nuevos EREs en estos pacientes.

Cuando realizamos las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier y posteriormente los modelos de regresión de Cox, podemos observar como la presencia de valores basales de β -CTX y FAO elevados por encima de sus puntos de corte ROC se asocian con un aumento de la mortalidad de los pacientes (figuras 90 y 91 y Tabla 8).

Aquellos pacientes que presentan valores basales de β -CTX por encima del punto de corte ROC ($>0,9$ ng/ml), presentan 2,5 veces más riesgo de fallecer. Asimismo, aquellos pacientes cuyos valores basales de FAO se encuentran por encima del punto de corte ROC ($>45,9$ ng/ml) presentan mayor mortalidad (3,6 veces más).

No se encontró ninguna asociación entre los distintos MRO y la aparición de nuevos EREs o la progresión de la enfermedad. Probablemente estos resultados se deben al escaso número de pacientes de la serie.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) y el cáncer vesical (CV) son dos patologías prevalentes en nuestro medio. Con una incidencia cercana a los 65.000 y 80.000 pacientes respectivamente, en 2017, son los dos tumores más frecuentes del aparato genitourinario, tras el cáncer de próstata [1,17]. En los pacientes con estados avanzados, ambos tumores son capaces de extenderse al hueso produciendo metástasis. El hueso es uno de los lugares más comunes para la aparición de metástasis a distancia, presentándose en un 30% en el CCR al diagnóstico y un 30% más durante el seguimiento, y en un 30% en el CV [5]. La aparición de metástasis óseas va empeorar la calidad de vida, debido a su asociación con la aparición de eventos relacionados con el esqueleto (EREs), y a ensombrear el pronóstico de estos pacientes. En los pacientes con CCR es especialmente elevado el número de EREs [69]. Woodward y cols. publican una serie de 254 pacientes con CCR y metástasis óseas de los que hasta el 85% presentaron EREs: el 80% necesitaron radioterapia ósea para el control del dolor, un 20% desarrollaron fracturas patológicas y un 26% compresiones medulares. Hasta el 30% de los pacientes necesitaron cirugía asociada a las metástasis. Sólo el 30% de los pacientes habían recibido tratamiento con bifosfonatos [70]. Estos datos de EREs son similares a los encontrados en nuestra serie, en la que un 18% desarrollaron fracturas patológicas, un 13% desarrollo compresión medular y un 20% necesitó cirugía sobre las metástasis, aunque se precisó la mitad de tratamientos con radioterapia (ver tabla 4, página 69). En general, se estima que el 70% de los pacientes con CCR y metástasis óseas y más del 50% de los pacientes con CV y metástasis óseas presentarán EREs [71], por lo que la indicación de tratamiento antirresortivo en estos pacientes parece estar

bien establecida, aunque en las últimas revisiones los resultados hayan sido contradictorios [72] y no todas las guías clínicas lo contemplen [6].

Tanto en el cáncer vesical como en el renal, las metástasis óseas son característicamente líticas, debidas a un aumento en la actividad resortiva del hueso inducido por las células metastásicas. Como hemos descrito previamente en la introducción (página 39), el aumento de la actividad osteoclástica del hueso se ve compensado mediante el fenómeno de acoplamiento por un aumento de la actividad osteoblástica [33], lo cual provoca un aumento de los productos de degradación y de formación del hueso, que pueden ser detectados en sangre y orina. Estos marcadores del remodelado óseo (MRO) pueden ser útiles, por tanto, para monitorizar la presencia de las metástasis óseas y la respuesta a su tratamiento, ya que la mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de las metástasis óseas tiene un efecto antirresortivo, bloqueando la acción de los osteoclastos [37,43,73,74].

La utilidad de los MRO en el diagnóstico de las metástasis óseas ha sido investigada previamente por muchos autores [75]. En el año 2011, Coleman y cols. publicaron una extensa revisión de toda la bibliografía previa sobre la utilidad de los MRO en los pacientes con metástasis óseas provenientes de distintos tumores sólidos [76]. Se analizaron cada uno de los MRO en estudios con más de 200 pacientes reclutados, determinando la asociación que existía entre cada MRO y los distintos eventos clínicos. Respecto a los marcadores investigados en esta tesis, el isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (β -CTX) y la fosfatasa alcalina ósea (FAO) habían demostrado ser capaces de diagnosticar la presencia de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata. FAO además había demostrado ser capaz de

diagnosticar la presencia de metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama y otros tumores sólidos (pulmón, urotelial, renal), así como valorar su número y extensión. El propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) también se encontraba elevado en aquellos pacientes con cáncer de próstata (CP) y metástasis óseas, y sus valores se encontraban elevados 8 meses antes de que se desarrollasen alteraciones radiológicas [77].

En otro estudio más reciente, Huang y Ouyang [78] valoran la necesidad de encontrar marcadores adecuados para un diagnóstico precoz de las metástasis óseas, así como para identificar a aquellos pacientes en riesgo de poder desarrollarlas. Confirman la capacidad de FAO para detectar las metástasis en pacientes con cáncer de próstata, mama y pulmón, pero descartan a PINP por su limitada especificidad, debido al gran número de factores que pueden afectar a sus valores séricos (sexo, ritmo circadiano, postmenopausia). En nuestra investigación, se intentaron limitar estas variaciones realizando las extracciones sanguíneas siempre a la misma hora y con los pacientes en las mismas condiciones físicas, centrifugando las muestras inmediatamente y conservándolas congeladas a -80°C hasta su análisis para evitar su degradación. Estos autores también analizan la capacidad de β -CTX para detectar el aumento en la resorción ósea, como previamente habían demostrado los trabajos de Zhaglou [27] y Leeming [66], en los que los pacientes con metástasis óseas presentaban niveles elevados del marcador y éstos disminuían con el tratamiento antirresortivo con ácido zoledrónico (AZ). La respuesta al tratamiento con radioterapia sobre las metástasis óseas, independientemente del tipo de tumor primario, también puede ser monitorizada mediante los MRO utilizados en este trabajo (β -CTX, PINP, FAO y otros MRO), tal y como demuestra el trabajo publicado recientemente por Rief y cols [79]. En este

artículo, la respuesta al tratamiento se vio caracterizada por una importante disminución de los niveles de β -CTX y piridinolina (otro marcador de resorción).

En un estudio realizado en China con pacientes con cáncer de pulmón y metástasis óseas, β -CTX y FAO alcanzaron niveles más altos en aquellos pacientes que presentaban más de 3 metástasis óseas, siendo β -CTX el marcador más sensible para el diagnóstico de las mismas [80].

Los niveles elevados de PINP se han visto asociados a la presencia de metástasis óseas en estudios realizados en pacientes con CP y cáncer de mama [66], siendo su correlación lineal con la presencia y el número de metástasis.

En conjunto, la mayoría de los resultados encontrados en los diferentes estudios evidencian la asociación entre los niveles de los marcadores de remodelado óseo y la presencia de metástasis óseas en pacientes con tumores sólidos, fundamentalmente en los pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón. Sin embargo, muchos pacientes pueden tener metástasis óseas y experimentar EREs a pesar de tener niveles de los MRO dentro del rango de normalidad. Y viceversa, tratamientos antitumorales que inducen hipogonadismo y pérdida de masa ósea, como los tratamientos hormonales para el cáncer de próstata y mama o la quimioterapia inductora de menopausia en mujeres con cáncer de mama y pulmón, pueden provocar elevaciones de los MRO en ausencia de enfermedad ósea relacionada con el tumor. Estas consideraciones hacen que, en la actualidad, los MRO sólo se utilicen de forma complementaria en el diagnóstico de las metástasis óseas y para valorar la respuesta al tratamiento en grupos seleccionados.

Otra de las posibles utilidades de los marcadores de remodelado óseo que hemos estudiado es su asociación con la evolución clínica de los pacientes con otros tumores sólidos. Los datos en la literatura son más consistentes en relación a la asociación entre los niveles de los diferentes MRO y la evolución clínica de los pacientes, que respecto a la capacidad de los MRO para diagnosticar la presencia de metástasis óseas.

Mountzios [81] encuentra que β -CTX es el único marcador que disminuye de forma significativa tras el tratamiento con AZ en pacientes con cáncer de pulmón y próstata, siendo esta disminución no significativa en las pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, no se encontró relación significativa entre la disminución de β -CTX y la evolución clínica de los pacientes, en términos de supervivencia o progresión.

Otros autores [82], estudiaron la evolución de los valores de β -CTX en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, tratadas con terapia hormonal (tamoxifeno). Aquellas mujeres que presentaban valores elevados de β -CTX antes del tratamiento y que los mantenían elevados posteriormente, tenían un menor tiempo hasta la recidiva a nivel óseo que las que presentaban niveles normales. En estas pacientes, no se había utilizado AZ para el tratamiento de las metástasis óseas.

En la revisión realizada por Coleman [76], también encontraron asociación entre los niveles de β -CTX y el tratamiento con bifosfonatos más antiguos, como el pamidronato, siendo utilizado como control de la efectividad del tratamiento para las metástasis en pacientes con cáncer de próstata, pero sin relación con la evolución clínica del tumor. Sin embargo, sí encontraron asociación entre los niveles iniciales de FAO y la evolución de los pacientes con tumores sólidos. En diversos estudios analizados, los pacientes con niveles elevados de FAO presentaban mayor riesgo de fallecer, progresar o presentar un ERE o una fractura patológica. Estos riesgos aumentaban en aquellos

pacientes que no habían sido tratados con bifosfonatos y además mantenían niveles elevados de FAO a lo largo del estudio. En mujeres con cáncer de mama metastásico al hueso, los niveles elevados de FAO se asociaron con un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el esqueleto [83]. En los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, Montzious y cols. también encontraron que los niveles elevados de FAO se asociaban con mayor incidencia de EREs, progresión de la enfermedad y fallecimientos [81].

En nuestro estudio, los niveles elevados de FAO también se asociaron con una peor evolución de los pacientes, presentando más riesgo de fallecer los pacientes con CV y un riesgo elevado de presentar un ERE en los pacientes con CCR. En otro estudio realizado por nuestro grupo de trabajo, los pacientes con CP y valores de FAO persistentemente elevados presentaban más riesgo de fallecer y presentar EREs [63].

Contrariamente a los estudios revisados, nosotros sí encontramos una relación entre los niveles elevados de β -CTX y un aumento de la mortalidad en los pacientes con CCR y CV con metástasis óseas. También encontramos que nuestros pacientes con CCR y metástasis óseas que presentaban niveles elevados de β -CTX presentaban un riesgo de progresión muy superior a aquellos cuyos valores eran normales. En la parte del estudio TUGAMO dedicada a los pacientes con CP, β -CTX también demostró encontrarse asociado a un mayor riesgo de mortalidad cuando sus niveles no se normalizaban o disminuían menos del 40% a los 3 meses del inicio del tratamiento [63]. Asimismo, estos niveles elevados de β -CTX también se encontraban asociados a la aparición precoz de EREs.

En un estudio similar al nuestro [84], Zhao y cols. analizaron la evolución de varios MRO en tres poblaciones diferentes: pacientes tumorales con metástasis óseas

(cáncer de mama, pulmón y próstata), pacientes tumorales sin metástasis óseas y en voluntarios sanos. Encontraron que los niveles de los MRO eran significativamente más altos en aquellos pacientes con metástasis óseas, y especialmente en los pacientes con cáncer de próstata. Todos los marcadores (β -CTX, FAO, PINP y osteocalcina, un marcador de formación ósea) incrementaron sus niveles de forma significativa cuando existía mayor carga tumoral, estando relacionadas con el número de metástasis existentes. PINP fue el único marcador cuyos niveles elevados se asociaron con una peor supervivencia. Es probable que las diferencias entre este estudio y el nuestro se deba a varios factores, entre los que se encuentran la selección de diferentes poblaciones (tumorales y voluntarios sanos), las diferencias entre los valores del punto de corte ROC (hasta el doble en algunos casos), la ausencia de tratamiento antirresortivo en este estudio y, fundamentalmente, la gran diferencia en el número de pacientes incluidos (330 pacientes tumorales y 246 voluntarios sanos). Esto imposibilita la comparación entre las poblaciones estudiadas.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico, PINP ha demostrado ser un predictor de la supervivencia. En un estudio realizado por Jung y cols. [85] en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas, los niveles elevados de PINP se asociaron con una disminución de la supervivencia global. Previamente, estos mismos autores habían conseguido predecir la progresión de las metástasis según la evolución de PINP [67,86]. En nuestro estudio, PINP no se ha visto asociado con ninguno de los resultados clínicos estudiados, aunque es posible que el escaso número de pacientes haya influido notablemente en la ausencia de resultados, ya que si bien un cambio relativo de PINP por encima del punto de corte ROC estaba asociado con un aumento de la aparición de EREs, al realizar el análisis univariante este dato no resultaba significativo ($p=0,057$).

En el estudio realizado por Rief en varios tumores sólidos [79], sí se demostró que los niveles basales de PINP eran predictores de la respuesta local al tratamiento con radioterapia y que se encontraban asociados a la aparición de eventos relacionados con el esqueleto, al igual que los valores de FAO. En los pacientes con CP y metástasis óseas, los valores elevados de PINP al inicio y durante el estudio se encontraban asociados a un aumento del riesgo de fallecer y presentar EREs, según un estudio de nuestro grupo de trabajo [63].

Cuando realizamos una investigación acerca de los datos existentes en la literatura respecto a los tumores analizados en nuestro estudio y los diferentes marcadores de remodelado óseo, tan sólo encontramos algunos artículos que analizan esta relación con el CCR y muy pocos artículos con el CV.

Algunos de estos estudios han intentado determinar su capacidad para predecir la presencia de metástasis óseas. En un estudio realizado en Japón con 250 pacientes [87], los autores analizaron la relación entre el marcador de resorción ICTP (telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I) y FAO, y la presencia de metástasis óseas en pacientes con tumores urológicos. Estudiaron 119 pacientes con cáncer de próstata, 68 pacientes con CV y 23 pacientes con CCR, determinando ICTP y FAO. Los pacientes con CCR y CV fueron agrupados para mejorar los resultados, encontrando una elevación significativa de los valores de ICTP en los pacientes que tenían metástasis, en ambos grupos. FAO sólo resultó significativa en los pacientes con cáncer de próstata, posiblemente por el pequeño tamaño muestral del grupo de pacientes con CCR-CV y metástasis óseas (n=6). ICTP podía ser utilizado como marcador diagnóstico de las metástasis óseas en pacientes con CCR y CV.

Ramankulov y cols. publicaron en 2007 un estudio sobre 132 pacientes [88], en los que se determinaron los valores basales de osteopontina (glucoproteína presente en el tejido mineralizado) e ICTP como marcadores de resorción, y FAO como marcador de formación, entre otras determinaciones analíticas. Se estudiaron 80 pacientes con CCR y 52 pacientes sanos, siendo metastásicos 37 pacientes. Los niveles de osteopontina se encontraban elevados en aquellos pacientes que presentaban metástasis a distancia. Sin embargo, la osteopontina no diferenció entre pacientes con metástasis óseas o de otro tipo, por lo que este marcador, aunque muy sensible, es poco específico. En 2005, Ang y cols. publican una serie de 72 pacientes con CV (en cualquiera de sus estadios) en los que también determinan los niveles de osteopontina [89]. Esta proteína se ha vinculado con la capacidad de estimular el crecimiento tumoral, invasión y supervivencia. De estos 72 pacientes, tan sólo 8 presentaban actividad metastásica. Los niveles de osteopontina se encontraron elevados en todos los pacientes con CV respecto a los controles, independientemente del estadio o actividad de la enfermedad, aunque resultaron mucho más altos en aquellos con enfermedad diseminada. Sin embargo, tal como sucedía en el estudio de Ramankulov [88], esta proteína tan sólo se asocia a la presencia de enfermedad diseminada, sin ser capaz de distinguir entre metástasis viscerales u óseas, por lo que es muy poco específica.

En un estudio posterior, con mayor número de pacientes [90], Ramankulov y cols. determinaron la relación entre los valores de amiloide A sérico y la presencia de metástasis. Los niveles elevados en suero de amiloide A se asociaron con la presencia de metástasis a distancia, pero también el amiloide A sérico demostró ser un marcador sensible, pero igualmente inespecífico para la detección de metástasis óseas, al no diferenciar el número ni la localización de las metástasis.

En un estudio con 36 pacientes con CCR [91], Kleipzig y cols. analizaron los niveles basales de PINP y FAO en pacientes con y sin metástasis óseas, encontrando niveles mucho más elevados de ambos marcadores en aquellos pacientes que presentaban metástasis sin tratar. En el subgrupo de pacientes con metástasis óseas tratados previamente con sorafenib (n=6), encontraron que los niveles de PINP y FAO eran iguales o menores que en aquellos pacientes que no presentaban metástasis óseas, por lo que el tratamiento con inhibidores de VEGF parece interferir con la sensibilidad de algunos marcadores de remodelado óseo. En nuestro estudio, el 61,5% de los pacientes estaban en tratamiento con inhibidores de VEGF, lo cual puede justificar la ausencia de significación de PINP, al actuar como factor de confusión.

Otro marcador muy similar al PINP, el PICP (propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1) y el ICTP fueron estudiados en pacientes con múltiples tumores sólidos, incluido el tumor vesical [92]. Seis de los veinte pacientes con CV presentaban metástasis óseas, y PICP demostró tener valores elevados en éstos, siendo normal en los pacientes no metastásicos.

En un estudio realizado *in vitro*, la presencia de niveles elevados de calcio extracelular se asoció con la presencia de metástasis en pacientes con CCR, estando este potencial metastásico mediado por receptores sensibles al calcio, presentes en las células tumorales [93].

En vista de estos contradictorios resultados, actualmente no se recomienda ningún marcador de remodelado específico para el diagnóstico de las metástasis óseas en los pacientes con CCR y CV. Nuestro estudio no fue diseñado para resolver esta cuestión, ya que todos los pacientes estaban diagnosticados previamente de metástasis

óseas. Son necesarias futuras investigaciones para responder a la pregunta del diagnóstico precoz de las metástasis óseas en pacientes con cáncer vesical y CCR.

Nuestros resultados arrojan, eso sí, cierta luz sobre la capacidad de estos marcadores para predecir la evolución de los pacientes con CCR y CV, tras recibir el tratamiento para la enfermedad metastásica ósea con AZ.

En el caso de los pacientes con CCR y metástasis óseas, la presencia de valores basales anormales de β -CTX ($>0,548$ ng/ml) se encuentran asociados a una disminución de la supervivencia y un aumento en el riesgo de progresión de la enfermedad. Ambos riesgos aumentan mucho más cuando estas cifras de β -CTX se encuentran por encima del punto de corte determinado en sendas curvas ROC ($>0,7$ ng/ml para la mortalidad y $>0,64$ ng/ml para la progresión). Asimismo, los valores basales elevados de FAO por encima del punto de corte ROC (>95 ng/ml) se asociaban con una prematura aparición de EREs.

Ningún estudio ha alcanzado las mismas conclusiones que el nuestro respecto a ninguno de los dos tumores. En el estudio comentado previamente realizado por Ramakulov y cols. [88], los niveles de osteopontina, ICTP y FAO mostraron una correlación inversa con la supervivencia de los pacientes en el análisis univariante. La osteopontina, proteína asociada a múltiples procesos tisulares y a la formación de la matriz extracelular, se confirmó en el análisis posterior como el único factor bioquímico independiente asociado a la supervivencia, presentando un incremento del riesgo de muerte de 2,92 cuando sus niveles basales se encontraban elevados. En el estudio posterior realizado por este mismo grupo, analizando los niveles de amiloide A sérico [90], los pacientes con valores basales altos presentaron menor supervivencia que

aquellos con valores normales, resultando también un factor pronóstico independiente de la supervivencia en CCR metastásico.

Otros investigadores han continuado con esta línea de investigación [94], confirmando la asociación inversa entre los niveles de amiloide A sérico y la supervivencia de los pacientes, y añadiendo que los niveles elevados de apolipoproteína A2 y transtiretina (prealbúmina) se encuentran asociados con un mejor pronóstico. Estos autores crearon un modelo de predicción con los factores pronósticos independientes que identificaron en el análisis multivariante (apolipoproteína A2, amiloide sérico A, lactato deshidrogenasa, estado general y número de metástasis), encontrando que su modelo predictivo modificaba el grupo de riesgo en el 38% de sus pacientes, respecto al modelo utilizado habitualmente en aquel momento (modelo de riesgo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center creado por Motzer [11]).

Brown y cols. presentaron un trabajo en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica en 2009 analizando los valores de NTX en pacientes con CCR metastásico al hueso [61,95]. Analizaron los valores basales y durante el estudio de NTX en 29 pacientes, encontrando una fuerte correlación con la supervivencia, la progresión de la enfermedad y el riesgo de fractura en aquellos pacientes que mantenían niveles elevados de NTX a lo largo del estudio. En otro estudio realizado en población japonesa, Kume y cols. encuentran que la presencia de niveles de fosfatasa alcalina total 1,5 veces por encima del límite superior era un factor predictor de mortalidad en los pacientes con CCR [96].

Otro trabajo que estudió los niveles de NTX y FAO es el publicado por Jung y cols. en el 2006 [97]. Valoraron los niveles basales de varios marcadores de formación y resorción ósea en 140 sujetos, 68 voluntarios sanos y 72 pacientes con CCR, la mitad de

ellos metastásicos. Ninguno de los marcadores analizados demostró su capacidad para diagnosticar la presencia de metástasis óseas, pero una proteína encargada de la inhibición de la formación de los osteoclastos, la osteoprotegerina, demostró que sus niveles se encontraban asociados al riesgo de muerte en los pacientes con CCR, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, al igual que los factores de riesgo ya establecidos del estadio tumoral y la presencia de metástasis. Sin embargo, se encontraba asociada a la presencia de metástasis, independientemente de su localización, por lo que no es específica de los pacientes con CCR y metástasis óseas.

En diversos estudios realizados en pacientes con tumores sólidos, algunos de estos pacientes presentaban CCR. En el estudio de Coleman y cols., estos autores también buscaron la asociación entre los valores de FAO y NTX y la evolución clínica en pacientes con cáncer de mama, próstata, mieloma múltiple, cáncer de pulmón y un pequeño grupo de pacientes con CCR, tratados con AZ. Ambos marcadores se encontraban elevados en aquellos pacientes que posteriormente presentaron una mala evolución, por lo que se encontraban asociados a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, aparición de EREs y mortalidad [98]. Estos mismos resultados habían sido encontrados por estos autores en aquellos pacientes de los distintos ensayos que no habían recibido tratamiento con AZ, por lo que parece que la administración del ácido zoledrónico no influyó en la evolución de estos pacientes [99].

Tanto en el estudio de Jung [97] como en el realizado por Ramankulov [88], los marcadores de resorción ósea no se encontraban elevados en aquellos pacientes con CCR y metástasis óseas, contrariamente a lo que sería esperable en presencia de metástasis osteolíticas, posiblemente debido al fenómeno de acoplamiento [100]. Sin embargo en nuestro estudio, β -CTX no sólo se encontraba elevado al inicio, sino que

demonstró ser el único marcador relacionado con la progresión y la mortalidad por la enfermedad.

En los pacientes con CV y metástasis óseas analizados en nuestro estudio, los niveles basales elevados de β -CTX y FAO por encima de sus respectivos puntos de corte ROC se encontraban asociadas a un aumento en la mortalidad de los pacientes (β -CTX > 0,9 ng/ml y FAO > 45,9 ng/ml).

Tan sólo un grupo ha analizado la relación entre los marcadores de remodelado óseo y la evolución clínica en los pacientes con CV y metástasis óseas. En un pequeño estudio realizado previamente [101], β -CTX se encontraba asociado con la aparición de EREs en pacientes con CV, pero el escaso número de pacientes analizados en esta serie (2) hacía que los resultados no fuesen muy valorables.

Hasta el momento, nuestro estudio es el único publicado con respecto al CV con un número significativo de pacientes y con unos resultados prometedores, señalando a estos marcadores como posibles predictores de la evolución de la enfermedad.

Aunque PINP no ha demostrado una relación estadísticamente significativa con la evolución de ninguno de los dos tumores, posiblemente esto se deba a una gran limitación de nuestro estudio es el escaso número de pacientes, no sólo en la inclusión (34 en CV y 39 en CCR), sino también a la baja supervivencia de los mismos, que provocó una gran disminución de su número durante las sucesivas comparaciones y la necesidad de cerrar el estudio con anterioridad a la fecha inicialmente planeada.

El escaso número de pacientes en cada grupo impidió la realización de un estudio multivariante. En el momento de la realización de este estudio, el nomograma de Motzer [11] eran los criterios utilizados de forma rutinaria para predecir el pronóstico en los pacientes con CCR y, aunque se habían analizado estos datos en nuestros pacientes, no fue posible realizar el análisis multivariante. Actualmente, éstos han sido sustituidos por los criterios de Heng [12].

Tampoco fue posible llevar a cabo un estudio comparativo entre los factores pronósticos de mortalidad conocidos para el CV, como son el estado general ECOG y la presencia de metástasis viscerales [102], y los marcadores de esta investigación, debido al escaso volumen de pacientes.

Los resultados de este trabajo nos muestran que estos marcadores de remodelado óseo pueden ser considerados como factores pronósticos prometedores de la evolución clínica de los pacientes con carcinoma de células renales o cáncer de vejiga con metástasis óseas, tratados con ácido zoledrónico. Es necesario la realización de futuros estudios en los que se valoren conjuntamente los marcadores de remodelado óseo, los factores pronósticos conocidos [12, 102], la historia previa de EREs y el efecto del tratamiento específico sobre cada uno de los tumores, para poder determinar la relación existente entre ellos y la evolución clínica de los pacientes.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

6.1. Los pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas presentaban, en condiciones basales, un 47,4% de valores elevados del isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I, un 59% de valores elevados de fosfatasa alcalina ósea y un 31,6% de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I, lo que sugiere que los niveles de estos marcadores de remodelado óseo no son buenos indicadores de la presencia de metástasis óseas en el carcinoma de células renales.

6.2. Los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas presentaban, en condiciones basales, un 71,9% de valores elevados del isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I, un 76,5% de valores elevados de fosfatasa alcalina ósea y un 81,3% de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I, lo que sugiere que los niveles de estos marcadores de remodelado óseo no son buenos indicadores de la presencia de metástasis óseas en el carcinoma de células renales.

6.3. En los pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas, el tratamiento con ácido zoledrónico provocó la normalización permanente de los valores del isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I a partir de la primera visita, a los 3 meses del inicio. Los valores de fosfatasa alcalina ósea también disminuyeron de forma significativa a partir de esta primera visita, aunque en el 30,9% de los pacientes los valores continuaron siendo patológicos. Con respecto al propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I, hubo una disminución significativa de los valores medios a los 3

meses de iniciar el tratamiento, pero esta disminución no se mantuvo en el tiempo, ni existió una normalización de sus valores, tras el tratamiento con ácido zoledrónico.

6.4. En los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas, el tratamiento con ácido zoledrónico provocó la disminución significativa de los valores del isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I a partir de la primera visita de revisión, consiguiendo una normalización permanente a partir de los 6 meses de tratamiento. Los valores de fosfatasa alcalina ósea también disminuyeron de forma significativa en la primera visita, aunque el 31,6% de los pacientes continuaron presentando valores patológicos. Con respecto al propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I, los valores basales disminuyeron de forma significativa a partir de los 6 meses de tratamiento.

6.5. En los pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico, aquellos con valores basales anormales del isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I ($>0,548$ ng/ml) presentan un riesgo 2,8 veces superior de fallecer que los pacientes con valores basales normales. Si estos niveles basales son superiores al punto de corte de las curvas ROC ($>0,7$ ng/ml), este riesgo de mortalidad aumenta hasta 6,1 veces. Con respecto a la progresión de la enfermedad, niveles basales anormales del isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I aumentan el riesgo hasta 4 veces, y niveles superiores al punto de corte de las curvas ROC ($>0,641$ ng/ml) aumentan este riesgo hasta 8 veces. Sin embargo, este

marcador no se encuentra relacionado con la probabilidad de presentar nuevos eventos relacionados con el esqueleto.

6.6. En los pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico, aquellos con valores basales de fosfatasa alcalina ósea por encima del punto de corte de las curvas ROC (>95 ng/ml) presentan un riesgo de aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto 3,6 veces superior a aquellos cuyos valores basales son inferiores a esa cifra. Sin embargo, los valores de este marcador no parecen encontrarse relacionados con la probabilidad de muerte o progresión de la enfermedad.

6.7. Los valores basales del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I no parecen estar relacionados con la probabilidad de muerte, progresión de la enfermedad o aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con carcinoma de células renales y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

6.8. En los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico, aquellos con niveles basales elevados del isómero β del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I por encima del punto de corte de las curvas ROC ($>0,9$ ng/ml) presentan un mayor riesgo de mortalidad, 3,7 veces superior, a los pacientes con niveles basales por debajo de esta cifra. Los niveles de este marcador no parecen estar relacionados con la progresión de la enfermedad ni con la aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto.

6.9. En los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico, aquellos con niveles basales elevados de fosfatasa alcalina ósea por encima del punto de corte de las curvas ROC ($>45,9$ ng/ml) presentan un riesgo de mortalidad 2,6 veces superior a los pacientes con niveles basales inferiores a este punto de corte. Los niveles de este marcador no parecen estar relacionados con la progresión de la enfermedad ni con la aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto.

6.10. Los valores basales del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I no parecen estar relacionados con la probabilidad de muerte, progresión de la enfermedad o aparición de nuevos eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Renal Cell Carcinoma Incidence, mortality and prevalence in 2017. American Cancer Society. [consultado 29 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html>
2. Urología. Campbell. 9ª ed. Ed. Panamericana. 2010.
3. Estudio multicéntrico sobre la prevalencia del Cáncer renal en España. Asociación Española de Urología. [consultado 9 Abr 2017]. Disponible en: http://www.aeu.es/UserFiles/ESTUDIO_INCIDENCIA_TM_RENALES.pdf
4. Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Globocan 2012 [consultado 27 Mar 2017]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
5. Azawi NH, Tesfalen H, Mosholt KS, et al. Recurrence rates and survival in a Danish cohort with renal cell carcinoma. Dan Med J. 2016; 63(4): pii: A5208.
6. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU Guidelines on Renal cell carcinoma. Update 2015. Ed. EAU. 2016.
7. Algaba F. El carcinoma renal en revisión. Nuevas directrices y propuestas de la ISUP. Comentario crítico. XXVI Reunión de la Sociedad Española de Anatomía Patológica, Cádiz, 2013 [consultado 10 Abr 2017]. Disponible en: https://www.seap.es/documents/228448/521217/02_Algaba.pdf
8. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol. 2001; 166(1):63-67.
9. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002 Dec 1; 20(23):4559-66.

10. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002 Dec; 168(6):2395-400.
11. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(3): 454-63.
12. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population based study. *Lancet Oncol* 2013; 14:141-8.
13. Fergany AF, Hafez KS, Navick AC. Long-term results of nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-years follow-up. *J Urol.* 2000; 163(2):442-445.
14. Patel H, Gorin M, Gupta N, et al. Mortality trends and the impact of lymphadenectomy on survival for renal cell carcinoma patients with distant metastasis. *Can Urol Assoc J* 2016; 10(11-12):389-95.
15. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol.* 2009; 181:2430-6.
16. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Pney MO, van Gansbeke D, Noel JC, Schulman CC. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J Endourol.* 1997; 11(4):251-258.

17. Urinary Bladder Carcinoma Incidence, mortality and prevalence in 2017. American Cancer Society. [consultado 29 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/key-statistics.html>
18. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Update 2015. Ed. EAU. 2016.
19. Datta SN, Allen FM, Evans R, et al. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria - a report of over 1,000 cases. *Ann R Coll Surg Engl.* 2002; 84:203-5.
20. Stojovska-Jovanovska E, Mitreska N, Stojovski M, et al. Computed tomography or magnetic resonance imaging - our experiences in determining preoperative TNM staging of bladder cancer. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2013; 34(3):63-70
21. Andreassen BK, Myklebust TÅ, Haug ES. Crude mortality and loss of life expectancy of patients diagnosed with urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway. *Scand J Urol.* 2017 Feb; 51(1):38-43.
22. Jahnsen S, Hosseini Aliabad A, Holmäng S, et al. Swedish National Registry of Urinary Bladder Cancer: No difference in relative survival over time despite more aggressive treatment. *Scand J Urol.* 2016; 50(1):14-20.
23. Veskimäe, E., et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int*, 2017 Feb 20. doi: 10.1111/bju.13819. [Epub ahead of print].
24. Griffiths G et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer:

- long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1; 29(16):2171-7.
25. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol.* 2011 Oct; 186(4):1261-8.
26. Simone G, Papalia R, Ferriero M, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol.* 2013 Apr; 20(4):390-7.
27. Zaghloul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol.* 2010 Aug; 15(4):382-9.
28. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 20; 29(9):1125-32.
29. Vicent S, Luis-Ravelo D, Antón I, et al. Las metástasis óseas del cáncer. *Anales Sis San Navarra*, vol.29, n.2, 2006.
30. Chen SC, Kuo PL. Bone Metastasis from Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 987-1005.
31. Zhau HE, Odero-Marah V, Lue HW, et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human prostate cancer: lessons learned from ARCaP model. *Clin Exp Metastasis.* 2008; 25(6):601-10.
32. Mundy GR. Metastases to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:584-93.

33. Buijs JT, Pluijm G. Osteotropic cancers: from primary tumor to bone. *Cancer Letters* 2009; 273: 177-193.
34. Nuevo-González JA. Hipercalcemia como urgencia médica. *Rev Esp Enferm Metab Oseas* 2009; 18:51-5.
35. Martínez Ferrer A. Capítulo 44. Metástasis óseas. *Enfermedades Reumáticas. Actualización de la Sociedad Valenciana de Reumatología*. 2013. Ed. Ibáñez & Plaza Asociados S.L. ISBN: 978-84-88823-10-6.
36. Garbayo AJ, Villafranca E, De Blas A, et al. Enfermedad metastásica ósea. Diagnostic y tratamiento. *Anales Sis San Navarra* vol.29 no.2 2006
37. Polascik TJ, Mouraviev V. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4: 261-268.
38. Lipton A, Cook RJ, Mayor P. Zoledronic and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *The Oncologist*. 2007; 12: 1035-43.
39. Smith MR. Zoledronic acid to prevent skeletal complications in cancer: corroborating the evidence. *Cancer Treat Rev*. 2005; 31 Suppl 3:19-25.
40. Froehner M, Hölscher T, Hakenberg OW, Wirth MP. Treatment of bone metastases in urologic malignancies. *Urol Int*. 2014; 93: 249-256.
41. McKay R, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol*. 2014; 65: 577-584.
42. Zahrowsk J. Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 131:311-20.

43. Lipton A, Fizazi K, Stopech A, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012; 48:3082-3092.
44. Canalis E. Systemic and local factors and the maintenance of bone quality. *Calcif Tissue Int* 1993; 53 Suppl 1:S90-S92.
45. Lian JB, Stein GS, Canalis E et al. Bone formation: osteoblast lineage cells, growth factors, matrix proteins, and mineralization process. En: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:14-29.
46. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526-1536.
47. Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrin Metab*. 1993; 77: 1046-1053.
48. Domínguez C, Sosa M, Traba ML, Alvarez E, De la Piedra C. Biochemical markers of bone formation in the study of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1998; 8: 147-151.
49. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1996; 11: 337-349.
50. Melkko J, Niemi S, Risteli L, Risteli J. Radioimmunoassay for the carboxyterminal propeptide of human type I procollagen (PICP). *Clin Chem* 1990; 36: 1328-1332.

51. Fledelius C, Johnson AH, Cloos PAC, Bonde M, Qvist P. Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. *J Biol Chem.* 1997; 272: 9755-9763.
52. Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical index of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 523-526.
53. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2008; 12: 157-170.
54. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11:312-319.
55. De la Piedra C, Traba ML, Domínguez C, Sosa M. New biological markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta.* 1997; 265: 225-234.
56. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem.* 2009; 42: 929- 942.
57. Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004; 4: 50-63.
58. De la Piedra C, Castro-Errecaborde NA, Traba ML, Méndez-Dávila C, García Moreno C, Rodríguez de Acuña L, Rodríguez Molina J. Bone remodeling markers in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Clin Chim Acta* 2003; 331: 45-53.

59. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer* 2000; 88:2919-26.
60. Lipton A. et al. Bone markers in the management of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:81-185.
61. Wood SL, Brown JE. Skeletal metastases in renal cell carcinoma: Current and future management options. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38:284-291.
62. Barnadas A, Manso L, de la Piedra C, et al. Bone turnover markers as predictive indicators of outcome in patients with breast cancer and bone metastases treated with bisphosphonates: results from a 2-year multicentre observational study (ZOMAR study). *Bone.* 2014 Nov; 68:32-40.
63. De la Piedra C, Alcaraz A, Bellmunt J, et al. Usefulness of bone turnover markers as predictors of mortality risk, disease progression and skeletal-related events appearance in patients with prostate cancer with bone metastases following treatment with zoledronic acid: TUGAMO study. *Br J Cancer.* 2013 Jun 25; 108(12):2565-72.
64. Alcaraz A, González-López R, Morote J, et al. Biochemical markers of bone turnover and clinical outcome in patients with renal cell and bladder carcinoma with bone metastases following treatment with zoledronic acid: The TUGAMO study. *Br J Cancer.* 2013 Jul 9; 109(1):121-30.
65. Martín-Fernández M, Valencia K, Zanduetta C, et al. The Usefulness of Bone Biomarkers for Monitoring Treatment Disease: A Comparative Study in Osteolytic and Osteosclerotic Bone Metastasis Models. *Transl Oncol.* 2017 Apr; 10(2):255-261.

66. Leeming DJ, Koizumi M, Byrjalsen I et al. The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate or lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 32-38.
67. Lein M, Wirth M, Miller K et al. Serial markers of bone turnover in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid for detection of bone metastases progression. *European Urology.* 2007; 52: 1381-1387.
68. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: Impact of biological variability. *J Bone Miner Res.* 1998; 13: 1124-1133.
69. Schulman C. Efficacy of zoledronic acid in the treatment of bone metastases secondary to renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl.* 2004; 3:40-45.
70. Woodward E, Jagdev S, McParland L, et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. *Bone.* 2011; 48:160-166.
71. Saylor P, Armstrong A, Fizazi K et al. New and emerging therapies for bone metastases in genitourinary cancers. *Eur Urol.* 2013; 63(2): 309–20.
72. McKay R, Lin X, Perkins J et al. Prognostic significance of bone metastases and bisphosphonate therapy in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2014; 66: 502-9.
73. Irelli A, Cocciolone V, Cannita K et al. Bone targeted therapy for preventing skeletal-related events in metastatic breast cancer. *Bone.* 2016 Jun; 87: 169-75.
74. Chiu L, Wong E, DeAngelis C et al. Use of urinary markers in cancer setting: A literature review. *J Bone Oncol.* 2015 Feb 27; 4(1):18-23.
75. Ferreira A, Alho I, Casimiro S, Costa L. Bone remodeling markers and bone metastases: From cancer research to clinical implications. *Bonekey Rep.* 2015 Apr 22; 4: 668-77.

76. Coleman R, Costa L, Saad F et al. Consensus on the utility of bone markers in the malignant bone disease setting. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Dec; 80(3): 411-32.
77. Koopmans N, Jong I, Breeuwsma A, van der Veer E. Serum bone turnover markers (PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a longitudinal approach. *J Urol*. 2007; 178:849-853.
78. Huang Q, Ouyang X. Biochemical-markers for the diagnosis of bone metastasis: a clinical review. *Cancer Epidemiol*. 2012; 36: 94-98.
79. Rief H, Omlor G, Akbar M, et al. Biochemical markers of bone turnover in patients with spinal metastases after resistance training under radiotherapy – a randomized trial. *BMC Cancer*. 2016; 16: 231-8.
80. Tang Q, Zhao H, Jia R, Liu L. Correlation of the levels of the bone turnover markers BAP and β -CTX with bone metastasis progress in lung cancer patients. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2013 Mar; 16(3):144-7.
81. Mountzios G, Terpos E, Syrigos K, et al. Markers of bone remodeling and skeletal morbidity in patients with solid tumors metastatic to the skeleton receiving the biphosphonate zoledronic acid. *Transl Res*. 2010; 155:247-255.
82. Lipton A, Chapman JA, Demers L, et al. Elevated bone turnover predicts for bone metastasis in postmenopausal breast cancer: results of NCIC CTG MA.14. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20; 29(27):3605-10.
83. Domchek SM, Younger J, Finkelstein DM, Seiden MV. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2000 Jul 15; 89(2): 363-8.
84. Zhao H, Han KL, Wang ZY, et al. Value of C-telopeptide-cross-linked Type I collagen, osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase and procollagen Type I

- N-terminal propeptide in the diagnosis and prognosis of bone metastasis in patients with malignant tumors. *Med Sci Monit.* 2011; 17:CR626-CR633.
85. Jung K, Miller K, Wirth M, et al. Bone turnover markers as predictors of mortality risk in prostate cancer patients with bone metastases following treatment with zoledronic acid. *Eur Urol.* 2011; 59: 604-612.
86. Lein M, Wirth M, Miller K, et al. Bone turnover markers as predictive tools for skeletal complications in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid. *Prostate.* 2009; 69:624-632.
87. Okamura T, Akita H, Tatsura H, et al. The efficacy of a serum carboxyterminal pyridinoline cross-linked telopeptide of type I collagen as a quantitative screening marker for bone metastases in patients with urological malignancies. *Cancer Detect Prev.* 2003; 27:14–8.
88. Ramankulov A, Lein M, Kristiansen G, et al. Elevated plasma osteopontin as marker for distant metastases and poor survival in patients with renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2007; 133:643-652.
89. Ang C, Chambers AF, Tuck AB, et al. Plasma osteopontin levels are predictive of disease stage in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 2005; 96: 803-5.
90. Ramankulov A, Lein M, Johannsen M, et al. Serum amyloid A as indicator of distant metastases but not as early tumor marker in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2008; 269: 85-92.
91. Klepzig M, Sauer-Eppel H, Jonas D, Oremek GM. Value of procollagen type 1 amino-terminal propeptide in patients with renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2008; 28:2443-6.

92. Zissimopoulos A, Stellos K, Matthaïos D, et al. Type I collagen biomarkers in the diagnosis of bone metastases in breast cancer, lung cancer, urinary bladder cancer and prostate cancer. Comparison to CEA, CA 15-3, PSA and bone scintigraphy. *J BUON*. 2009; 14:463-72.
93. Joeckel E, Haber T, Prawitt D, et al. High calcium concentration in bones promotes bone metastasis in renal cell carcinomas expressing calcium-sensing receptor. *Molecular Cancer*. 2014; 13: 42-53.
94. Vermaat JS, van der Tweel I, Mehra N, et al. Two-protein signature of novel serological markers apolipoprotein-A2 and serum amyloid alpha predicts prognosis in patients with metastatic renal cell cancer and improves the currently used prognostic survival models. *Ann Oncol*. 2010; 21:1472-81.
95. Brown JE, Lipton A, Cook RJ, et al. Correlation of N- telopeptide of type I collagen (NTX) with survival and fractures in patients with bone metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(Suppl): e16016 (abstract).
96. Kume H, Kakutani S, Yamada Y, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with bone metastasis: who are the long-term survivors? *J Urol*. 2011; 185: 1611-14.
97. Jung K, Lein M, Ringsdorf M, et al. Diagnostic and prognostic validity of serum bone turnover markers in metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006; 176: 1326-31.
98. Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4925-35.

99. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 59-69.
100. Jung K, Lein M. Bone turnover markers in serum and urine as diagnostic, prognostic and monitoring biomarkers of bone metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Dec;1846(2):425-38.
101. López-Carrizosa MC, Samper-Ots PM, Pérez AR. Serum C-telopeptide levels predict the incidence of skeletal-related events in cancer patients with secondary bone metastases. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12: 568-573.
102. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, et al; Spanish Oncology Genitourinary Group. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer.* 2002; 95: 751-7.

8. COMUNICACIONES CIENTÍFICAS

8. COMUNICACIONES CIENTÍFICAS

8.1. COMUNICACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES

F. Bellmunt, C. De La Piedra, E. Esteban, M.A. Climent, B. González, J.L. Alvarez-Ossorio, I. Chirivella, B. Mellado, P.C. Lara, A. Alcaraz. Bone turnover markers and potential correlation with outcomes in patients with genitourinary cancer (renal and bladder) and bone metastasis (results of TUGAMO study). 37th ESMO Congress. Viena, Austria. 28 Sept-2 Oct 2012.

8.2. COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES

Bellmunt Joaquín, Morote J, Alcaraz A, Esteban E, Vázquez F, Gómez Caamano A, Ribal MJ, León L, González B, De la Piedra C, Grupo TUGAMO. Evolución de los pacientes con cáncer de vejiga y metástasis óseas. Resultados preliminares del estudio TUGAMO. XIII Congreso SEOM. Málaga. 18-21 de Octubre de 2011.

Bellmunt Joaquín, Morote J, Alcaraz A, Esteban E, Vázquez F, Gómez Caamano A, Ribal MJ, León L, González B, De la Piedra C, Grupo TUGAMO. Evolución de los pacientes con cáncer de riñón y metástasis óseas. Resultados preliminares del estudio TUGAMO. XIII Congreso SEOM. Málaga. 18-21 de Octubre de 2011.

Rodríguez I, Esteban E, Alvarez-Ossorio JL, Climent MA, Grupo TUGAMO. Evolución de los pacientes con cáncer de riñón y metástasis óseas. Resultados preliminares del estudio TUGAMO. 16º Congreso Nacional de la SEOR. Madrid. 14-17 de Junio 2011.

González López, R.; de la Piedra, C.; Bellmunt, J.; Morote Robles, J.; Alcaraz Asensio, A.; Grupo TUGAMO. Utilidad de los marcadores de remodelado óseo como predictores de la evolución clínica en pacientes con carcinoma de células renales con metástasis óseas tras tratamiento con ácido zoledrónico: estudio TUGAMO (Parte II). LXXIX Congreso Nacional de Urología, Costa Adeje (Tenerife). 11-14 de Junio de 2014.

González López, R.; de la Piedra, C.; Morote Robles, J.; Alcaraz Asensio, A.; Bellmunt, J.; Grupo TUGAMO. Utilidad de los marcadores de remodelado óseo como predictores de la evolución clínica en pacientes con cáncer vesical con metástasis óseas tras tratamiento con ácido zoledrónico: estudio TUGAMO (Parte III). LXXIX Congreso Nacional de Urología, Costa Adeje (Tenerife). 11-14 de Junio de 2014.

8.3. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

A Alcaraz, R González-López, J Morote, C de la Piedra, and TUGAMO GROUP. Biochemical markers of bone turnover and clinical outcome in patients with renal cell and bladder carcinoma with bone metastases following treatment with zoledronic acid: The TUGAMO study”. Br J Cancer. 2013. DOI:10.1038/bjc.2013.272